

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

756

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Jacques, Pierre PELLERAT

Né le 28 Août 1910, à PARIS (Seine)

Ancien Interne de l'Hôpital Saint-Lazare

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Diplômé de Médecine légale et de psychiatrie

CHIMIOTHÉRAPIE SULFAMIDÉE
OU SULFONÉE
DE LA BLENNORRAGIE FÉMININE
(1162 F ET 1399 F)

(TRAVAIL DE L'HOPITAL SAINT-LAZARE)

Président : M. GOUGEROT, professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1938

ANNÉE 1938
—

THÈSE

N°
—

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Jacques, Pierre PELLERAT

Né le 28 Août 1910, à PARIS (Seine)

Ancien Interne de l'Hôpital Saint-Lazare

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Diplômé de Médecine légale et de psychiatrie

CHIMIOTHÉRAPIE SULFAMIDÉE OU SULFONÉE DE LA BLENNORRAGIE FÉMININE (1162 F ET 1399 F)

(TRAVAIL DE L'HOPITAL SAINT-LAZARE)

Président : M. GOUGEROT, professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1938

I. — Professeurs

Anatomie	MM.
Physiologie	ROUVIERE.
Physique médicale	LEON BINET.
Chimie médicale	STROHL.
Bactériologie	POLONOVSKI.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	Robert DEBRE
Pathologie médicale et générale	BRUMPT.
Pathologie médicale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	ABRAM.
Anatomie pathologique	CHEVASSU.
Histologie	LEROUX.
Pharmacologie et matière médicale	CHAMPY.
Thérapeutique	TIFFENEAU
Hygiène et médecine préventive	HARVIER.
Médecine légale	TANON.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BALTHAZARD
	LAIGNEL-
	LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPEP.
	CARNOT.
	Marcel LABBE
	CLERC.
	LEREBOULLET
Hygiène et clinique de la première enfance	NOBECOURT
Clinique des maladies des enfants	H. CLAUDE.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GOUGEROT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GUILLAIN.
Clinique des maladies du système nerveux	LEMIERRE.
Clinique des maladies infectieuses	CUNEO.
	GOSSET.
Clinique chirurgicale	GREGOIRE.
	LENORMANT
	LENNIEN.
Clinique ophtalmologique	MARION.
Clinique urologique	LEVY-SOLAL
	COUVELAIRE
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	MOCQUOT.
Clinique gynécologique	OMBREDANNE
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	RATHERY.
Clinique thérapeutique médicale	LEMAITRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	Pierre DUVAL
Clinique thérapeutique chirurgicale	VILLARET.
Clinique propédeutique	TROISIER
Clinique de la Tuberculose	MATHIEU.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	LAUBRY.
Clinique cardiologie	N.....
Assistance médico-sociale	HOVELACQUE
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — Agrégés en exercice

MM.	MM.
AMELINE	DE GAUDART
BARIETY	D'ALLAINES
BENARD Henri	GAYET
BERNARD Et.	DE GENNES
BESANÇON (J.).	GIROUD
BOULIN	HAGUENAU
BULLIARD	HALPHEN
CATHALA	HAZARD
COSTE	HUQUENIN
CHEVALLIER	JOANNON
DOGNON	LACOMME
FUNCK	LANTUEJOUL
BRENTANO	LAROCHE Guy.
FEY	LAVIER
GAILLIARD	LELCNG
GASTINEL	
Pathologie chirurgicale.	Pathologie chirurgicales
Pathologie médicale.	Physiologie.
Pathologie médicale.	Pathologie médicale.
Pathologie médicale.	Histologie.
Hydrologie.	Pathologie médicale.
Pathologie médicale.	Oto-rhino-laryngologie
Pathologie médicale.	Pharmacologie.
Pathologie médicale.	Anatomie pathologique
Physique.	Hygiène.
	Obstétrique.
	Pathologie médicale
	Parasitologie.
	Pathologie médicale

MM.

LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY (M ^{re} J.)	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI	Neurologie et Psychiatrie.
MENEGAUX ...	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET..	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PETIT	
DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.

MM.

PIEDELIEVRE..	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD (L.) ..	Ophtalmologie.
RICHEL	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
VILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY- BERT	Physiologie.

MM.

HEITZ-BOYER...	Pathologie chirurgicale.
LARDENNOIS ..	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER ...	Obstétrique.
SCHWARTZ ...	Pathologie chirurgicale.
VAUDESCAL ...	Obstétrique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.

ALAJOUANINE..	} Clinique médicale
AUBERTIN	
BRULE	
CPABROL	
DONZELOT	
DUVOIR	
LIAN	
PASTEUR- VAL- LERY-RADOT..	
SEZARY	

MM.

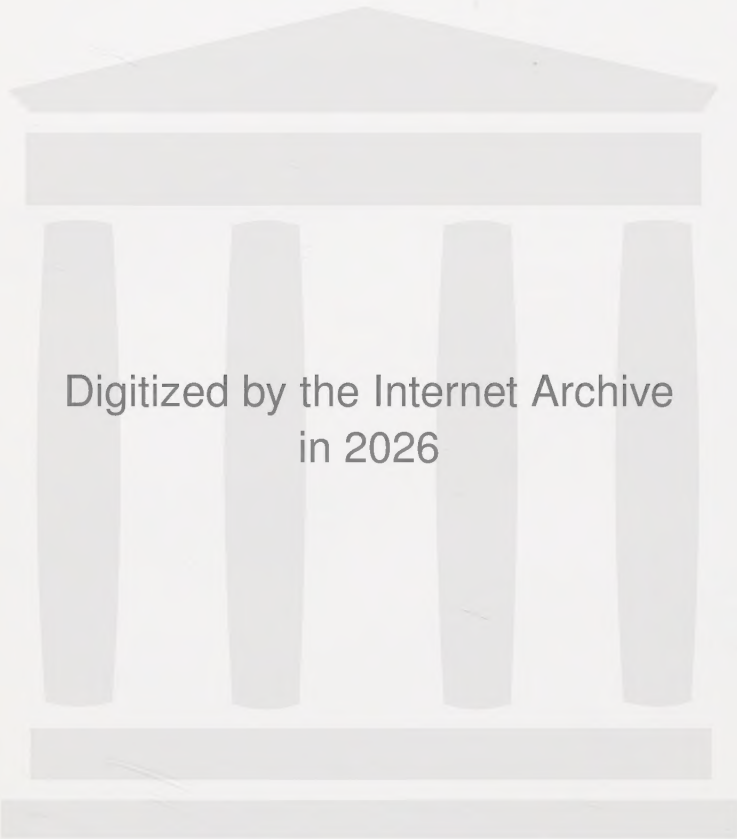
BASSET	} Clinique chirurgicale
BROCC	
CADENAT	
GATELLIER ...	
MOURE	
QUENU	
VELTER	
ECALLE	} Clinique obstétricale
METZGER	

V. — Chargés de cours

MM.

CHAILLET-BERT, agrégé	Education physique
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A LA MEMOIRE TRES CHERE
DE MES GRANDS-PARENTS
DE MON PERE

A MA MERE

A MA FEMME

AUX MIENS

A MES AMIS

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Henri GOUGEROT

Professeur de Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

Qui m'a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Hommage de ma respectueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé SEZARY

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

Avec toute ma respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur P. FERNET

Médecin de l'Hôpital Saint-Lazare

*Qui m'a inspiré ce travail et prodigué
son enseignement.*

*Témoignage de mon profond attache-
ment et de ma respectueuse gratitude.*

A Monsieur le Docteur P. DUREL

Médecin de Saint-Lazare

*Qui m'a toujours donné ses conseils
avec une grande bienveillance ; qu'il trou-
ve ici l'expression de ma reconnaissance
et de mon dévouement affectueux.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Professeur E. SERGENT.

Monsieur le Professeur H. HARTMANN.

Monsieur le Professeur A. CLERC.

EXTERNAT

Monsieur le Docteur H. BOURGEOIS.

Monsieur le Professeur agrégé GARNIER.

Monsieur le Docteur NICAUD.

Monsieur le Professeur agrégé MOURE

Monsieur le Professeur SERGENT.

Monsieur le Professeur agrégé BRULE.

Monsieur le Docteur HILLEMAND.

Monsieur le Professeur agrégé SEZARY.

INTERNAT DE SAINT-LAZARE

Monsieur le Docteur FERNET.

Monsieur le Docteur GIRARD (*In Memoriam*).

Messieurs DUREL, COLLART, DEMERLIAC.

A MESSIEURS LES MEDECINS DE L'HOPITAL SAINT-LAZARE

A MESSIEURS LES ASSISTANTS DE SAINT-LAZARE

A MES MAITRES DE L'INSTITUT MEDICO-LEGAL

Du même auteur :

- P. FERNET, R. GIRARD et J. PELLERAT : Un cas de scorbut.
(*Soc. de Derm. et de Syph.*, 9 juillet 1936.)
- FERRABOUC, PARAIRE et PELLERAT : Urticaire consécutive à une vaccination triple.
(*Soc. de Méd. militaire Franç.*, 17 juin 1937.)
- FERRABOUC, SOHIER, RATIE et PELLERAT : Erythème centrifuge purpurique.
(*Soc. de Derm. et de Syph.*, 8 juillet 1937.)
- FERRABOUC, MOZZICONACCI et PELLERAT : Sur quelques dermatoses survenues après vaccination triple antitypho-paratyphique antitétanique antidiphthérique.
(*Soc. Derm. Syph.*, 4 nov. 1937.)
- P. FERNET et J. PELLERAT : Maladie de Nicolas-Favre à localisation anormale.
(*Soc. Derm. Syph.*, 13 février 1938.)
- P. FERNET, P. DUREL et J. PELLERAT : Traitement de la blennorragie chez la femme par la chimiothérapie interne.
(*Rapport conférence de Chimiothérapie de la Blennorragie*, 21 mars 1938.)
- P. FERNET et J. PELLERAT : Traitement de l'acné polymorphe du visage.
(*Bulletin médical*, 28 mai 1938.)

INTRODUCTION

La découverte des corps sulfamidés et sulfonés fournit une arme nouvelle et précieuse dans la lutte contre la blennorragie féminine; l'utilisation de ces produits a changé l'aspect évolutif de la maladie.

Les premiers essais chez la femme ont été faits à l'Hôpital St-Lazare. Les résultats de nos six premiers mois d'expérimentation nous ont donné la substance d'un rapport que MM. Fernet, Durel et nous-même avons présenté à la Conférence de Chimiothérapie de la Blennorragie, réunie par le Ministre de la Santé Publique, en mars 1938.

Nous avons continué à suivre la question de près tant dans le service de notre maître, M. Fernet, qu'à la consultation de M. Durel et nous apportons dans l'exposé suivant, l'ensemble des constatations recueillies chez 248 malades que nous avons observées depuis un an.

Nous avons étudié divers produits. Nous ne parlerons que des malades traitées par le p. amino-phénylsulfamide (1162 F) ou le di (p. acétylaminophényl) sulfone (1399 F), produits que nous avons surtout utilisés. Depuis quelques mois, nous étudions un produit sulfamidé qui nous donne beaucoup d'espoir :

l' α (p. amino-phényl-sulfamido) pyridine (693), nous ne parlerons cependant pas des résultats obtenus avec ce dernier corps, le recul n'étant pas suffisant et cette étude devant faire l'objet d'un travail particulier.

Nous verrons :

Ce que l'on peut attendre de cette nouvelle thérapeutique dans les diverses localisations de l'affection et dans ses différentes modalités anatomo-cliniques.

La place qu'elle doit occuper dans le traitement de la blennorragie féminine.

Du point de vue social, nous soulignerons l'intérêt qu'elle présente.

Enfin nous envisagerons les incidents imputables à cette chimiothérapie et l'importance que l'on doit leur accorder.

GENERALITES

Depuis le mois l'octobre 1937, nous avons eu la possibilité d'expérimenter plusieurs dérivés sulfamidés, sulfonés et sulfoxydés dans le service de notre maître, le Docteur Fernet et à la consultation de gynécologie de notre ami, le Docteur Durel.

Nous avons utilisé les corps suivants :

— le 1162 F : para-amino-phényl-sulfamide (Septoplix);

— le 1399 F : di (para-acétylaminophényl) sulfone (Rodilone);

— le 62 Girard : nitro-amino-diphényl-sulfoxyde.

— le 110 Girard : di (para-acétyloxyphényl) sulfone;

— le 40 R. P. : para (γ phényl-propyl) amino-phényl-sulfamide α γ disulfonate de sodium (Soluseptazine).

— Les résultats que nous avons obtenus avec les corps 62 et 110 ont été publiés à la Conférence de Chimiothérapie de la Blennorragie (mars 1938).

— Nous avons étudié plus particulièrement les corps 1162 F et 1399 F.

Nature chimique des corps étudiés

— *Le 1162 F* (para-amino-phényl-sulfamide) répond à la formule $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$.



Ce corps est soluble à 0,8 % et s'emploie per os

sous forme de comprimés à 0 gr. 50 (Septoplix, etc.).

— *Le 1399 F*, di (paraacétylamino-phényl) sulfone répond à la formule :



Ce corps est très différent du précédent. Le groupe SO_2NH_2 n'y figure plus. Il est presque insoluble dans l'eau (0,01 %) et s'emploie per os sous forme de comprimés à 0 gr. 50 (Rodilone).

Pharmacologie

Au laboratoire, ces produits se montrent peu toxiques. Selon M. Fourneau et ses collaborateurs, selon Halpern et Mayer, la toxicité se résume ainsi :

— 1162 F :

0,05/20 gr. chez la souris.

2 gr./kg. chez le cobaye et le lapin.

1 gr./kg. chez le chien.

— 1399 F :

0,20/20 gr. chez la souris.

2 gr./kg. chez le lapin.

L'étude expérimentale de l'absorption-élimination présente un certain intérêt pour fixer la posologie humaine.

D'après les travaux de Marshall, Emerson et Cutting sur le 1162 F, ce corps passe très rapidement dans le sang et s'élimine en majeure partie (80 %) par les urines soit inchangé, soit sous forme de conjugué (para-acétylamino-phénylsulfamide).

Après une prise unique, la majeure partie du produit est éliminée en 24 heures. Donné à doses rap-

prochées, le taux dans le sang augmente et l'élimination persiste pendant plusieurs jours. Ceci amène à penser qu'il vaut mieux donner une dose forte dès le début et entretenir ensuite le taux de concentration par des doses modérées.

Le taux de concentration favorable dans le sang contre l'infection streptococcique serait de 1/10.000^e d'après Long et Bliss.

L'étude de l'infection gonococcique expérimentale rendue possible par la technique de Levaditi et Vaisman, a fourni quelques éléments au problème. In vitro, Felke a montré que le taux de 1162 ayant une action inhibitrice dans une culture de gonocoques était de l'ordre de 1/40.000. Or, en suivant la posologie que nous indiquons, on trouve des taux notablement supérieurs dans le sang.

Quant au mécanisme d'action de ces produits, de nombreuses hypothèses peuvent être faites demandant de longues et patientes recherches. Ce qui paraît certain, d'après les constatations cliniques sur les foyers extra-urétraux de la blennorragie, c'est que ces corps agissent par voie sanguine.

Posologie

1162 F et 1399 F

Nous pensons que la même posologie peut être indiquée pour ces deux produits.

Nous donnons en moyenne 6 comprimés à 0 gr. 50 par jour en prises espacées pendant une semaine,

4 comprimés par jour pendant la semaine suivante. Ceci constitue la posologie moyenne, mais des circonstances obligent parfois à la modifier.

Chez les malades hospitalisées et bien surveillées qui présentent des lésions importantes : très grosses cervicites, salpingites, certaines bartholinites, on peut augmenter d'un gramme par jour et donner 4 grammes pendant la première semaine, 3 grammes pendant la seconde. Quelquefois, dans de tels cas, il n'est pas nécessaire de donner les 4 grammes pendant toute la semaine et l'on peut conseiller par exemple 4 grammes pendant trois jours, 3 grammes pendant quatre jours, puis 2 grammes pendant une semaine.

Par contre, certains sujets supportent mal la dose de 3 grammes et l'on donne alors 4 ou 5 comprimés par jour, soit 2 à 2 gr. 50.

Les femmes enceintes nous ont semblé supporter la thérapeutique aussi bien que les autres malades.

Nous n'avons pas l'expérience de ces médicaments chez l'enfant.

Ces indications posologiques appellent certains commentaires :

Nous venons de le dire : il ne s'agit pas d'une posologie invariable, elle est sujette à être modifiée selon la forme clinique à laquelle on a affaire, les possibilités de surveillance, la tolérance des malades; celle-ci d'ailleurs, aux doses indiquées, est généralement excellente.

Il est important d'insister sur le fait que la médication est mieux tolérée chez les malades hospitalisées

ou qui se reposent et, très souvent, la dose de 4 gr. est supportée sans aucun inconvénient.

Il faut que les comprimés soient administrés en prises fractionnées au cours de la journée et les malades ne doivent pas en prendre plus de deux à la fois.

Des adjuvants à cette thérapeutique peuvent être proposés. On a utilisé le bicarbonate de soude, les extraits hépatiques, le bleu de méthylène. Pour combattre la cyanose et l'anémie, nous avons eu recours au fer (1 à 2 gr. par jour de protoxalate).

Beaucoup de nos malades n'ont reçu aucun soin local ou simplement une injection par jour. Quelques-unes cependant bénéficiaient de soins locaux simples, mais ceci ne semble avoir eu qu'un rôle minime dans les améliorations constatées.

Deux semaines de traitement suffisent pour se rendre compte de l'efficacité thérapeutique. Cependant, on n'obtient, dans un certain nombre de cas, que des demi-résultats, c'est-à-dire le plus souvent la persistance de pertes mucopurulentes avec disparition des gonocoques. On est alors autorisé à reprendre, après quelques jours de repos, après avoir vérifié par prudence la formule sanguine, le traitement à raison de 2 grammes par jour pendant 5 à 10 jours. Cette reprise de traitement nous a permis, presque toujours, d'obtenir des résultats durables.

Pendant un certain temps, nous nous sommes bornés à constater les résultats que l'on pouvait obtenir sur les foyers localisés (skénites, folliculites du col,

œufs de Naboth). L'efficacité thérapeutique ne s'est pas montrée satisfaisante, aussi, croyons-nous avec P. Durel, qu'avant de commencer la chimiothérapie, il faut électrocoaguler les foyers de skénite, les folliculites du col, les œufs de Naboth. De même il ne faut pas attendre la résolution d'une bartholinite aiguë suppurée qu'il faut inciser.

Sur les exocervicites, l'action a été réelle, mais peu importante. Nous y reviendrons ultérieurement.

HISTORIQUE

Depuis bien longtemps, le copahu, le santal et ses dérivés, le bleu de méthylène, le benzoate de soude, etc., ont été utilisés parmi les médications générales de la blennorrhagie. Avant l'introduction des grands lavages au permanganate par Janet, elles constituaient souvent le seul traitement de la blennorrhagie masculine ou féminine. A vrai dire, il s'agissait là d'une chimiothérapie notoirement insuffisante. Ce n'est qu'au début du siècle que Balzer avec le bismuth per os, Duhot, Janet et Lévy-Bing avec les sels d'arsenic, apportèrent une contribution encourageante au traitement interne de la blennorrhagie.

Dans le domaine de la blennorrhagie féminine, les composés arsenicaux, en particulier le sulfarsénobenzène, ont été essayés par quelques auteurs.

Composés arsenicaux

Lévy-Bing et Durœux ont, les premiers, montré l'action de cet agent thérapeutique dans la blennorrhagie féminine compliquée. Les 16 observations recueillies leur permettent de dire :

« En résumé, nous avons été étonnés de la rapidité avec laquelle tous les phénomènes inflammatoires se sont

amendés et toutes nos malades, sans autre traitement que le traitement général par injections intraveineuses, ont pu se lever et marcher quatre à six jours après la première injection alors que la plupart d'entre elles étaient alitées depuis plusieurs semaines ».

Cette opinion est aussi celle de Mouradian. L'auteur cite quatre observations de femmes atteintes de métrite avec salpingo-ovarite qui furent visiblement améliorées par des injections de novarsénobenzène utilisées dans les mêmes conditions que pour une syphilis. Dans certains cas, d'ailleurs, un traitement vaccinal fut associé et les femmes recevaient quelques soins locaux.

A. Jorand, dans sa thèse, souligne l'action du sulfarsénobenzène dans les complications locales et générales de la blennorrhagie masculine. Par contre, chez la femme, l'arsenic ne lui a pas donné de bons résultats :

« Cependant, certaines complications chez la femme — nous citons les métrites et salpingites — n'ont pu jusqu'à ce jour bénéficier des avantages procurés par le traitement arsenical. De nouvelles et nombreuses expériences doivent être faites dans ce but et nous pouvons penser que, dans ces derniers cas, nous n'avons pas seulement à lutter contre le gonocoque, mais contre des associations microbiennes plus résistantes certainement aux sels arsenicaux ».

Nous n'avons pas trouvé d'autres publications concernant l'action des composés arsenicaux utilisés par

voie veineuse dans le traitement de la blennorragie féminine.

Composés d'acridine

Les composés d'acridine ont été plus étudiés.

Il semble que la première publication sur ce sujet soit de Walter Haupt de Bonn, Arthur Pincshon de Breslau a également étudié la question l'année suivante.

En France, dès 1925, M. Jausion insista sur l'intérêt social que présentait la chimiothérapie par les dérivés d'acridine.

Les premiers auteurs qui ont essayé l'acridinothérapie chez la femme nous semblent être Clara et Lebeuf qui, en 1926, expriment ainsi leur opinion sur ce traitement :

« Dans les quelques cas où nous avons employé la gonacrine chez la femme, il s'agissait de blennorragie datant de plusieurs jours, à localisation urétrale et cervicale. La guérison nous a semblé certaine dans plusieurs cas après une douzaine d'injections environ, mais on sait qu'il est très difficile d'affirmer la guérison de la blennorragie chez la femme. Les examens microscopiques pratiqués plusieurs fois après les règles ne nous ont plus montré de gonocoques et la reprise du coït n'a pas infecté les partenaires de nos malades.

« Dans un cas, après douze injections, il persistait du gonocoque au niveau d'une glande de Skène; quelques lavages quotidiens de cette glande complétèrent la guérison ».

Buschke et Lowenstein font une injection tous les deux jours dans la blennorragie féminine et considèrent que le traitement améliore l'état local des malades.

Reine et Obermayer, chez la femme, n'ont pas eu de résultats intéressants. Schultze-Wolters, utilisant l'acridine associée au pyridium, eut des résultats d'interprétation difficile. Sylvester, Wolfram, Sadat, ont une bonne impression de la Trypaflavine ou de la Gonacrine, mais leurs observations n'ont porté que sur un petit nombre de cas.

Plus intéressantes sont les observations de Modrzejawski et de Mme Karychewa.

Modrzejawski, associant l'acridine au traitement local, obtint 17 guérisons sur 20 malades.

Mme Karychewa a traité, en 1929 et 1930, 65 femmes blennorragiques par des injections intraveineuses de Trypaflavine; il s'agissait de blennorragie aiguë ou chronique avec ou sans complications. Les doses injectées étaient de 1 à 5 cc. d'une solution de 1 ou 2 % de produit actif, le nombre des injections dépendait de l'intensité de l'infection allant de 6 à 20 injections.

Le succès a été enregistré dans 77 % des cas. Les cas non compliqués sont influencés mieux et plus rapidement. Les accidents observés par l'auteur avaient un caractère peu grave et passager (18 cas).

M. Jausion, à la Conférence de Chimiothérapie de la Blennorragie, communiqua les résultats de son expérimentation de la Gonacrine dans 676 cas de blen-

norrhagie féminine, dont sont exceptées les pyélonéphrites, les arthrites et les iritis. Ces résultats peuvent se résumer de la manière suivante :

1° Urétrites, cystites, bartholinites, skénites, vulvovaginites et exocervicites : 479 cas ayant guéri :

75 en moins de 10 injections.

147	—	15	—
-----	---	----	---

90	—	20	—
----	---	----	---

113	—	25	—
-----	---	----	---

54 en plus de 25 injections = échecs pratiques.

2° Endocervicites, métrites, salpingites : 197 cas ayant guéri :

15 en moins de 10 injections.

25	—	15	—
----	---	----	---

40	—	20	—
----	---	----	---

62	—	25	—
----	---	----	---

28 en plus de 25 injections = échecs.

M. Pecker, dans son rapport au VII^e Congrès de Gynécologie, après avoir passé en revue les incidents minimes que peut occasionner l'acridinothérapie, pense que la Gonacrine doit garder la place de choix parmi les nombreux dérivés expérimentés. Il insiste sur l'utilité des associations médicamenteuses chez les malades résistants. Celles-ci permettent une véritable polychimiothérapie dont la Gonacrine reste le centre et laissent au médecin le choix du médicament « coup de pouce » dont l'adjonction assure la guérison.

Ces associations acquièrent toute leur valeur dans la blennorrhagie masculine car elles dispensent de

soins locaux. Chez la femme où il est souvent indispensable d'intervenir localement, la Gonacrine simple et les soins locaux viennent habituellement à bout des cas résistants.

Calcithérapie : La calcithérapie utilisée dans certaines complications de la blennorrhagie a donné à plusieurs auteurs des résultats intéressants.

Dans les annexites, Francis-W. Pizzi et M.-D. Orange, utilisant le gluconate de calcium ont obtenu des succès rapides et constants. Sante Diasio, après avoir traité 50 cas de salpingite aiguë par le gluconate de calcium intraveineux, conclut que la calcithérapie est la meilleure méthode de traitement.

Le thiosulfate de calcium en solution à 10 % a été préconisé par A. E. W. Mac Iaschslan qui obtint, sur 10 salpingites, la sédation des douleurs et de la fièvre en 26 à 48 heures dans huit cas.

Aurothérapie : L'aurothérapie a été utilisée par M. Tortat sous forme de thiopropanol sulfonate double d'or et de strontium en solution huileuse. Les résultats ont été satisfaisants à la fois sur l'état local et général des malades.

Dérivés organo-soufrés

L'introduction des corps organo-soufrés en thérapeutique a donné à la chimiothérapie en général un nouvel essor.

En 1935, à la suite des recherches chimiques d'Hoerlein, Mietzsch et Klarer, Domagk révèle l'action antistreptococcique du chlorhydrate de sulfamido-diami-

no-azo-benzol. Quelques mois après, M. et Mme Tré-fouel, Nitti et Bovet dans le laboratoire de M. Fourneau, ont le mérite de montrer que la fonction azoïque n'était pas indispensable à l'activité antistreptococcique et que la partie active était constituée par le noyau benzénique, support de la fonction sulfamide. R.-L. Mayer, Buttle et ses collaborateurs, Fourneau et ses collaborateurs, virent que la molécule pouvait subir des modifications tout en conservant ses propriétés et ainsi furent obtenus les dérivés nitrophénylsulfamidés, les dérivés sulfonés ou sulfurés.

L'expérience montra enfin que ces corps possédaient une activité thérapeutique polyvalente. Buttle, Gray et Stephenson, Proom, étudièrent le para-amino-phényl-sulfamide dans la méningococcémie de la souris. Ils obtinrent des résultats très intéressants qui furent confirmés en clinique humaine par de nombreux auteurs.

Les premières constatations de Buttle et les rapports biologiques existant entre le méningocoque et le gonocoque, amenèrent Dees et Colston, R.-D. Herrold, Reuter en Amérique, P. Durel en France, à étudier l'activité de ces produits dans la blennorrhagie humaine.

L'activité antigonococcique du para-amino-phényl-sulfamide ressortit clairement des premières observations recueillies à St-Lazare par P. Durel et publiées en août 1937 dans les *Annales des Maladies Vénériennes*. A la même époque, les auteurs américains rapportaient également des résultats favorables.

Ces premières publications ne concernaient que la blennorrhagie masculine. Les premières observations se rapportant à l'affection féminine furent publiées peu après par R. Girard, Durel et Gallix. L'intérêt qui ressortait de ces premiers travaux fut le point de départ d'un nombre considérable de publications, tant en France qu'à l'étranger.

En ce qui concerne la blennorrhagie féminine, traitée par le corps 1162 F, nous relevons par ordre chronologique les publications de MM. Orr, Fernet et Durel, Gaté, Cuilleret et Bondet, Doukan, Favre et ses Collaborateurs, Gaté et ses collaborateurs, Laurent, Jambon et Lacassagne, Galliot, etc...

L'activité du 1399 F., d'autres dérivés sulfonés ou sulfoxydés ont été l'objet d'une expérimentation assez étendue à St-Lazare rapportée dans les travaux de Doukan, de Fernet, Durel et nous-même.

Le 40 R. P. en injections a été utilisé par M. Jausion. A l'étranger, Grütz a expérimenté le DB 87; Felke, Oppenheim et Wanderer, Lohe, Dietel, le DB 90.

RESULTATS

La presque totalité des malades que nous avons soumises à la chimiothérapie étaient des prostituées. Elles ont été traitées, soit lorsqu'elles étaient hospitalisées à S-Lazare, soit à la consultation externe du dispensaire Toussaint-Barthélemy. Un certain nombre d'entre elles ont été suivies assez longtemps pour que nous puissions contrôler les résultats obtenus. Nous voulons toutefois insister d'emblée sur la difficulté de l'interprétation des reprises de l'infection. Bien souvent, du fait du milieu dans lequel nous opérons, il a été difficile de savoir s'il s'agissait d'une rechute ou d'une réinfection. Certains arguments cependant, d'ordre clinique, bactériologique ou sérologique, nous ont permis dans quelques rares cas, de faire le départ entre ces deux interprétations.

Cervicites

Nous garderons, pour notre exposé, la classification adoptée dans le rapport que nous présentions avec le Docteur Fernet et le Docteur Durel, à la Conférence de Chimiothérapie.

Nous avons classé les cervicites sous trois rubriques :

- les cervicites blennorragiques,
- les cervicites de bactériologie douteuse,
- les cervicites à germes banaux.

Nous tenons à remercier ici Mlle Ratner, assistante à l'Institut Supérieur de Vaccine, qui a bien voulu se charger de nos examens bactériologiques.

Les résultats obtenus dans les cervicites sont exposés en deux groupes suivant la posologie suivie.

Le premier groupe comprend les résultats obtenus chez les malades soumises au 1162 ou au 1399, à des doses variables (p. ex. 4 gr. pendant 7 jours, puis 3 gr. pendant 7 jours ou 3 gr. pendant 15 jours avec ou sans cure de consolidation. Ces posologies ont été utilisées au début de l'expérimentation.

Le second groupe comprend les résultats obtenus chez les malades soumises au 1162 ou au 1399, suivant la posologie « standard » préconisée, c'est-à-dire 3 gr. pendant une semaine, 2 gr. la semaine suivante, sans cure de consolidation.

Cervicites blennorragiques

Nous classons sous le nom de cervicites blennorragiques, les endocervicites associées ou non à une exocervicite, de date généralement indéterminée, dans lesquelles on trouve des gonocoques intra et extra-cellulaires ou bien des gonocoques extra-cellulaires bien groupés et de morphologie peu discutable, ou enfin des diplocoques suspects dans le col et des gonocoques typiques dans l'urètre ou dans les glandes de Bartholin.

La nette positivité de la gonoréaction nous fait également classer dans cette catégorie, des cervicites, présentant cliniquement l'allure d'une cervicite blennorragique et bactériologiquement des diplocoques gram négatifs extra-cellulaires très suspects.

L'action du médicament a été contrôlée :

— *Par l'évolution clinique*, de l'écoulement cervical. Dans les cas favorables les pertes purulentes deviennent mucopurulentes vers le 8^e ou le 10^e jour puis perdent leurs caractères pathologiques devenant muqueuses, filantes, prenant l'aspect de la glycérine. Dans quelques cas, elles disparaissent complètement.

— *Par des examens bactériologiques répétés*. Bien entendu, nous avons recherché le gonocoque après les épreuves classiques de réactivation, après nitrage ou aussitôt après les règles. Dans la règle, les gonocoques disparaissent entre le 5^e et le 15^e jour.

— *Par des examens sérologiques* pratiqués au laboratoire de M. Demanche. Cette étude nous a fourni, dans un grand nombre de cas, des renseignements d'ordre indicatif de grande valeur et que nous étudierons dans un chapitre ultérieur.

— Dans l'appréciation de nos résultats, nous ne voulons pas prononcer le mot de guérison. Chacun sait qu'il est très difficile d'affirmer la guérison de la blennorragie féminine. Cependant les résultats que nous rapportons sous le titre de « bons résultats durables » équivalent à peu près sûrement à ce terme. Ces malades ont en effet été suivies plus d'un mois. Chacune d'entre elles a été soumise à des examens

répétés, à la fois cliniques, bactériologiques et assez souvent sérologiques. La concordance des renseignements fournis dans ces trois domaines nous permettaient de l'affirmer.

Nous parlerons de « bons résultats » lorsque les malades ont présenté les tests cliniques et bactériologiques de guérison mais ont été suivies moins d'un mois.

Malades traitées par le corps 1162 F

1^{er} GROUPE (POSOLOGIE D'ÉTUDE).

Nous avons traité 50 endocervicites dont quatre semblaient récentes. Un certain nombre de ces malades présentaient d'autres localisations de l'affection (urétrite ou bartholinite).

6 bons résultats durables.

La guérison se confirmait :

— quatre fois, un mois;

— une fois, deux mois;

— une fois, trois mois après cessation du traitement.

28 bons résultats.

Dans 17 cas, l'état de guérison apparente fut obtenue en deux semaines; dans ce lot se trouvait une femme enceinte.

Dans 11 cas, les résultats ne furent obtenus qu'après trois ou quatre semaines de traitement, après une cure de consolidation.

Une observation nous a paru particulièrement intéressante :

Il s'agit d'une femme qui fut examinée la première fois en mai 1937. Elle présentait une cervicite ulcéro-bourgeonnante gonococcique. Elle fut suivie et traitée irrégulièrement d'ailleurs par des soins locaux au dispensaire ou chez elle. Revue en février 1938 on ne notait aucune amélioration. La cervicite gardait les mêmes caractères qu'en mai 1937. Les pertes étaient purulentes verdâtres, on trouvait de nombreux gonos intra et extracellulaires. Elle fut soumise à la chimiothérapie à la dose de 4 gr. pendant les premiers jours, 3 gr. ensuite — cure de consolidation, durée totale : un mois. En fin de traitement les pertes étaient rares et « glycérine », l'état congestif du col avait nettement diminué mais il persistait une érosion ulcéro-bourgeonnante. Deux examens bactériologiques ne permirent pas de retrouver le gonocoque. Enfin la gonoréaction qui était fortement positive au début du traitement, devenait négative.

9 résultats discutables.

Dans cinq cas après un premier résultat, les pertes reprirent. Dans quatre cas, les gonocoques typiques avaient disparu, mais on trouvait des diplocoques suspects.

7 échecs.

Nous classons ici les cas qui correspondent à des traitements à peu près régulièrement suivis qui, cependant, ne donnèrent pas de résultats, soit que les gonocoques aient persisté, soit que l'état du col ne fut pas modifié.

Dans cette catégorie se trouvaient deux femmes enceintes.

2^e GROUPE (POSOLOGIE STANDARD).

Sept malades atteintes de cervicite blennorragique ont été soumises à la posologie standard.

Nous avons obtenu :

5 bons résultats.

Quatre fois le 7^e jour les pertes étaient devenues claires et les gonocoques avaient disparu.

Une fois le 7^e jour les pertes restaient mucopurulentes et il persistait des gonocoques. Le 15^e jour les pertes étaient « glycérine » ; l'examen bactériologique était négatif. Cette guérison apparente se trouvait confirmée chez toutes les malades 8 et 15 jours après cessation du traitement.

2 résultats discutables.

Dans un cas, il persistait des diplocoques suspects le 20^e jour. Dans un cas, on obtenait une amélioration manifeste, mais il s'agissait d'une femme traitée trois mois auparavant par le 1399, pour cervicite blennorragique.

Malades traitées par le 1399 F

1^{er} GROUPE (POSOLOGIE D'ÉTUDE).

Vingt-neuf malades, atteintes de cervicite blennorragique et assez fréquemment d'une autre localisation de l'affection, ont été traitées.

Nous avons obtenu :

4 bons résultats durables.

La guérison se confirmait (1 mois, 6 semaines, 2 mois, 4 mois) après cessation du traitement.

16 bons résultats.

— Une fois en moins de deux semaines, le col présentait un aspect normal mais, au départ, la sécrétion était peu purulente malgré la présence de gonocoques et d'autre part, la malade reçut d'abord du 40 R. P., puis du 1399. Le gonocoque avait disparu au quatrième jour de l'administration du 1399 et ne fut plus retrouvé.

— Dix malades n'avaient plus de pertes ni de gonocoques au bout de 2 à 3 semaines de traitement. Six malades ont été revues de 2 à 4 semaines après le traitement, les examens se sont montrés négatifs.

— Chez cinq autres malades, une cure de consolidation fut nécessaire. Deux cas suivis gardèrent un col en bon état sans gonocoques à deux examens successifs faits à quinze jours d'intervalle.

5 résultats discutables.

Ces malades, irrégulièrement traitées, n'ont pas été améliorées ou présentaient encore des diplocoques suspects dans le col, après un traitement bien suivi.

4 échecs.

En fin de traitement, l'état du col restait inchangé et les pertes gardaient leurs caractères purulents ou mucopurulents. Dans ce lot se trouvait une femme enceinte.

2^e GROUPE (POSOLOGIE STANDARD).

Sept malades ont été suivies. Nous avons obtenu :
3 bons résultats durables.

La guérison s'est confirmée (6 semaines, 1 mois, 2 mois) après arrêt du traitement.

2 bons résultats.

L'état de guérison apparente a été obtenu en 15 jours.

2 résultats discutables.

Il s'agit de deux femmes enceintes dont le traitement dut être interrompu le 10^e jour pour cyanose. Les gonocoques avaient disparu, mais il persistait des pertes mucopurulentes.

Cervicites de bactériologie douteuse

Sous ce titre, nous envisageons les cervicites que la bactériologie ne permet pas de classer de façon certaine. On trouve des diplocoques extra-cellulaires, gram négatif, ressemblant au gonocoque, mais l'absence de groupement ne permet pas d'affirmer leur nature. La pratique des cultures, actuellement à l'étude à St-Lazare, permettra sans doute une classification plus rigoureuse des faits. La gono-réaction assez fréquemment positive laisse supposer que ces cervicites sont bien souvent gonococciques.

Malades traitées par le 1162 F

1^{er} GROUPE (POSOLOGIE D'ÉTUDE).

Nous avons traité 32 malades et avons obtenu :

4 bons résultats durables. — La guérison a été confirmée (1 mois, 6 semaines, 2 mois, 2 mois) après arrêt du traitement.

15 bons résultats. — Ces résultats furent obtenus en quinze jours. — Douze malades furent suivies deux à trois semaines sans reprise de symptômes pathologiques.

7 résultats discutables. — Le plus souvent les germes suspects persistaient alors que les pertes étaient muqueuses. Dans un cas, il s'agissait d'une femme traitée et améliorée trois mois auparavant par le 1399, pour une cervicite mucopurulente gonococcique. La gonoréaction était restée faiblement positive. Revue, elle présentait quelques pertes muqueuses et des diplocoques suspects. Après 8 jours de traitement, les pertes et les germes suspects avaient disparu. La gonoréaction pratiquée quelque temps après, est devenue négative et permet d'espérer un résultat durable.

6 échecs. — Les pertes et les diplocoques suspects persistaient en fin de traitement.

2^e GROUPE (POSOLOGIE STANDARD).

16 malades ont été traitées et nous avons obtenu :

2 bons résultats durables, la guérison a été confirmée 3 et 4 mois après cessation du traitement.

9 bons résultats. — Une malade n'a reçu que 9 jours, deux malades 11 jours, de traitement.

L'amélioration a pu être confirmée dans 5 cas, une

et deux semaines après cessation de la chimiothérapie.

4 résultats discutables :

— 1 fois le traitement a été insuffisant.

— 1 fois il a été complété par une électrocoagulation du col.

— 1 fois il s'est développé, malgré l'amélioration clinique et la disparition des germes suspects, une bartholinite gonococcique en fin de traitement.

— 1 fois enfin, après une amélioration manifeste, on a assisté à une rechute un mois après.

1 échec. — Apparition de gonocoques extra-cellulaires typiques en fin de traitement alors que les pertes étaient claires.

Malades traitées par le 1399

1^{er} GROUPE (POSOLOGIE D'ÉTUDE).

Trente malades ont été soumises à la chimiothérapie et nous avons obtenu :

1 bon résultat durable confirmé 6 semaines après arrêt du traitement.

15 bons résultats : 13 fois entre 10 et 18 jours, 1 fois en 22 jours, 1 fois en 28 jours.

13 résultats discutables :

— 5 fois le traitement a été insuffisant,

— 4 fois il persistait des pertes claires avec des diplocoques suspects.

— 4 fois on ne trouvait plus de germes suspects mais il persistait des pertes blanches.

1 échec.

2^e GROUPE (POSOLOGIE STANDARD).

Neuf malades ont été traitées et nous avons obtenu :

7 bons résultats durables. — La guérison a été confirmée 2 mois et 5 mois après arrêt de la chimiothérapie.

4 bons résultats. — Une fois il s'agissait d'une cervicite discrète et l'amélioration fut très nette le septième jour.

Dans trois cas, le résultat ne fut obtenu que le quatorzième jour.

3 résultats discutables. — Une malade antérieurement traitée pour une cervicite gonococcique par le 1162 fut revue avec une cervicite mucopurulente de bactériologie douteuse. Après 14 jours de traitement, on notait une amélioration très nette, les pertes étaient claires. A deux reprises, la recherche des germes suspects se montrait négative.

Il s'agissait, dans un second cas, d'une malade ayant été traitée 3 mois auparavant pour une cervicite à germes banaux qui fut revue 3 mois après arrêt de la chimiothérapie présentant une cervicite mucopurulente de bactériologie douteuse (gonoréaction douteuse). Sept jours après reprise du traitement, on ne retrouvait plus les germes suspects. Quinze jours après le début les pertes avaient disparu, les diplocoques également. La gonoréaction était négative.

Dans un dernier cas, l'amélioration fut obtenue en quatorze jours, mais un mois après une rechûte survint.

Cervicites à germes banaux

Sous ce titre, nous rangeons les cervicites rarement purulentes, le plus souvent mucopurulentes, de formule bactériologique variable. Les germes les plus fréquemment rencontrés sont des cocci et assez souvent du colibacille. Il est très rare d'y pouvoir identifier le streptocoque ou le staphylocoque.

Notons encore que ces cervicites s'observent plus fréquemment chez des malades ayant antérieurement accouché ou avorté et dont les fonctions intestinales sont défectueuses.

Malades traitées par le 1162 F

1^{er} GROUPE (POSOLOGIE D'ÉTUDE).

Quinze malades ont été traitées et nous avons obtenu :

10 bons résultats. — Guérison apparente entre une et trois semaines et confirmée dans deux cas 17 jours et un mois après l'arrêt du traitement.

2 résultats discutables (malades insuffisamment traitées).

3 échecs se traduisant par une amélioration passagère puis la réapparition des sécrétions cervicales dès la cessation du traitement.

2^e GROUPE (POSOLOGIE STANDARD).

Dix malades ont été traitées et nous avons obtenu :
2 bons résultats durables confirmés 1 mois et 2 mois après cessation du traitement.

4 bons résultats obtenus en 10 à 15 jours.

4 résultats discutables. — Il s'agit de 4 malades ayant été déjà soumises à la chimiothérapie et qui furent revues 1 mois, 2 mois, 5 mois, 5 mois après, avec la même affection. Après 14 jours de traitement, on notait, à nouveau, une amélioration franche.

Malades traitées par le 1399 F

1^{er} GROUPE (POSOLOGIE D'ÉTUDE).

Sept malades ont été traitées et nous avons obtenu :

1 bon résultat durable confirmé 2 mois après (il s'agissait d'une cervicite à colibacilles prédominants chez une femme enceinte).

3 bons résultats en 8 à 17 jours.

3 résultats discutables :

— deux fois le traitement a été insuffisant,

— une fois on obtient une amélioration franche, mais une électrocoagulation du col avait été pratiquée.

2^e GROUPE (POSOLOGIE STANDARD).

Sept malades ont été traitées et nous avons obtenu :

4 bons résultats entre 10 et 15 jours,

2 résultats discutables (traitements insuffisants),

1 échec.

Tel est l'ensemble des résultats que nous avons enregistrés.

Le pourcentage des améliorations que nous obte-

nous en totalisant les bons résultats par rapport au nombre total de cas traités, nous a donné les chiffres suivants :

	<i>Pourcentage d'ensemble</i>	<i>Cerv. Blenn.</i>	<i>Cerv. de bac. douteuse</i>	<i>Cerv. à ger- mes banaux</i>
1 ^{er} groupe	1162	63	34	19
		—=64,9 %	—=68 %	—=59 %
		97	50	32
	1399	40	20	16
		—=66,6 %	—=69 %	—=53 %
		66	29	30
2 ^e groupe	1162	22	5	11
		—=66,6 %	—=71 %	—=68 %
		33	7	16
	1399	15	5	6
		—=65,2 %	—=71 %	—=66 %
		23	7	9
				4
				7
				6
				10
				4
				7

Il ressort clairement de la comparaison des chiffres obtenus que l'activité du 1162 F et du 1399 F est la même, que la posologie standard donne des résultats au moins aussi bons que les posologies d'étude.

Dans l'exposé des résultats, nous avons rapporté un certain nombre d'observations favorables dans le groupe des résultats discutables parce qu'il s'agissait de cas antérieurement soumis à la chimiothérapie qui avaient récidivé. Ces reprises de l'infection peuvent être interprétées comme une rechute, aussi préférons-nous émettre un doute sur la solidité du nouveau résultat obtenu.

Dans les cervicites à germes banaux, le 1162 semble présenter une activité supérieure au 1399. Les résultats obtenus sont un peu moins bons que ceux des cervicites blennorragiques.

Vulvo-vaginites

La vulvo-vaginite aiguë gonococcique, accident initial de l'infection, est assez rarement rencontrée. Nous avons eu l'occasion d'observer 5 cas. Il est d'autre part assez difficile de faire la preuve bactériologique de leur nature gonococcique du fait de l'abondance et de la variété de la flore microbienne associée. Les réactions sérologiques pratiquées se sont montrées négatives, ce qui peut s'expliquer par le début récent de l'affection.

Nous avons traité 5 cas de vulvo-vaginite aiguë (4 avec le 1162 — 1 avec le 1399).

— Dans 2 cas il s'agissait de vulvo-vaginite aiguë où le gonocoque a été facilement mis en évidence.

Ces malades soumises au 1162 ont été améliorées très rapidement. L'observation suivante est très démonstrative :

Observation. — D. H., entrant à Saint-Lazare le 31 décembre pour *vulvo-vaginite aiguë* avec érythème suintant de la face interne des cuisses, pertes purulentes abondantes. On introduisait avec difficulté un spéculum de vierge. Le col était rouge non érodé, on trouvait des gonocoques extra-cellulaires assez bien groupés. Elle fut mise au traitement à raison de 4 gr. par jour. Trois jours après les pertes étaient devenues muqueuses, l'érythème de la face interne des cuisses s'atténuait et le spéculum pouvait être introduit. On ne retrouvait plus de gonocoques. Par la suite l'amélioration continua même après les règles. La chimiothérapie fut interrompue le dix-septième jour. Quelques tampons de glycérine ichtyolée

complétèrent la guérison. La sérologie négative au début est restée négative à trois examens pratiqués à 15 jours d'intervalle.

— Dans deux autres cas, l'amélioration fut moins nette. Il s'agissait de vulvo-vaginite aiguë à flore microbienne très variée et très abondante où le gonocoque était difficile à individualiser. Les soins locaux complétèrent l'amélioration obtenue par le 1162 F.

— Une malade atteinte de vulvo-vaginite à germes banaux a été traitée par le 1399 F. On obtient une amélioration que complétèrent les pansements vaginaux. La chimiothérapie buccale avait dû être interrompue le dixième jour du fait de la cyanose.

Nous n'avons pas l'expérience du traitement de vulvo-vaginite infantile. MM. Favre, Gaté, Jambon et Lacassagne, à la Conférence de Chimiothérapie de la Blennorragie, M. J.-E. Marcel au VII^e Congrès de Gynécologie (Nice, avril 1938) ont rapporté des résultats fort encourageants.

Annexites

L'action de la chimiothérapie influence nettement les annexites aiguës. Très rapidement la température devient normale en même temps que les douleurs s'amendent et les culs-de-sac s'assouplissent.

Sur les annexites chroniques l'amélioration est beaucoup moins nette et ne nous a pas paru supérieure aux moyens médicaux habituels ou à la diathermie.

Annexites aiguës

Nos malades soumises à la chimiothérapie ont été mises au repos et à la glace.

Nous avons traité six malades avec le 1162 :

Obs. 1. — Salpingite gauche aiguë. Température à 40°. Après trois jours de 1162 (4 gr. par jour), température à 37°, plus de douleurs, culs-de-sac souples, on ne sent plus de masse à gauche. Sort de Saint-Lazare sept jours après le début du traitement.

Obs. 2. — Masse annexielle droite très douloureuse bloquant l'utérus. Température à 39°. Au troisième jour de 1162 (3 gr. par jour) température à 37°, culs-de-sac souples et non douloureux, malade suivie un mois. État annexiel satisfaisant.

Obs. 3. — Salpingite droite très douloureuse bloquant l'utérus. Température non prise. Après cinq jours de 1162 (3 gr. par jour) masse droite réduite moins douloureuse. Neuf jours après (1162, 3 gr. pendant deux jours, 2 gr. pendant sept jours) utérus mobilisable, culs-de-sac légèrement empâtés, pas de douleur.

Obs. 4. — Grosse masse annexielle droite très douloureuse bloquant l'utérus, petite masse à gauche, température 38°5. Après trois jours de 1162 (3 gr.) disparition des douleurs, température 37°3, masse annexielle droite encore perceptible. Quatre jours après (1162, 3 gr. par jour) masse annexielle droite très réduite, mobilisation utérine possible non douloureuse, petite masse à gauche.

Obs. 5. — Annexite bilatérale et périmétrite, température 38°5. Après trois jours de 1162 température normale, petite masse à droite, mobilisation utérine possible, quatre jours après culs-de-sac souples, pas de masse.

Obs. 6. — Masse annexielle droite très douloureuse. Après quatre jours de 1162 (2 gr. par jour) masse persiste non douloureuse, arrêt de la chimiothérapie. Revue quinze jours après, masse annexielle droite non douloureuse.

En résumé :

— Quatre malades ont bénéficié très nettement de la thérapeutique. L'action a été très rapide sur les signes généraux et les signes fonctionnels, un peu plus lente sur les signes locaux.

— Une malade n'a tiré bénéfice du traitement qu'après le septième jour. Elle avait continué à vaquer à ses occupations.

— Une autre n'a pris que 2 gr. de 1162 pendant quatre jours. Les signes fonctionnels ont été influencés, mais localement on n'a pas noté de modifications.

Quatre résultats ont été excellents. — Deux ont été partiels.

Jointe au repos et à la glace, la chimiothérapie se montre particulièrement efficace.

Annexites subaiguës

Trois malades ont été traitées. Ces trois malades ont été améliorées après 13 jours, 7 jours, 12 jours de traitement mais l'action a été surtout manifeste sur les signes fonctionnels. Localement on a pu constater la sédation des phénomènes inflammatoires, mais dans les trois cas l'état annexiel n'était pas redevenu normal en fin de traitement.

Annexites chroniques

Nous avons essayé fréquemment la chimiothérapie dans les annexites chroniques sans obtenir de résultats intéressants. Elle atténue ou fait disparaître les troubles fonctionnels mais l'état local n'est habituellement pas modifié.

Urétrites

Quarante urétrites ont été soignées par la chimiothérapie sans soins locaux associés.

Dans six cas, il y avait en même temps une skénite.

Dix-neuf malades reçurent du 1162, 21 du 1399.

Avec le 1162 :

Douze malades présentaient une *urétrite gonococcique*. — nous avons obtenu :

— Cinq fois la guérison clinique en 6 à 10 jours (canal sec, absence de gonocoques, urine claire).

— Une fois la guérison en 14 jours confirmée 10 jours après.

— Une fois une amélioration, disparition des gonocoques au sixième jour, de la goutte urétrale au quinzième jour, mais un mois après l'arrêt du traitement la pression du canal ramenait un peu de mucus chargé de germes banaux.

Dans cinq cas, la chimiothérapie fut peu effective.

Cinq urétrites à germes banaux ont été traitées.

Nous avons obtenu :

— Trois bons résultats en 6 à 10 jours.

— Un demi résultat.

— Un échec.

Deux urétrites gonococciques associées à des skénites ont été traitées :

La première dura malgré 14 jours de traitement et il fallut associer les soins locaux (lavages et instillations dans la glande de skène).

La deuxième ne présentait aucune amélioration le dixième jour. Après électrocoagulation de la glande de skène on obtint la guérison.

Avec le 1399.

Sept urétrites gonococciques simples ont été traitées. Nous avons obtenu :

— Quatre guérisons entre 7 et 28 jours.

— Un demi-résultat — disparition de la goutte et des gonocoques le quatorzième jour — rechute six semaines après.

— Deux échecs.

Dix urétrites à germes banaux ont été traitées :

Nous avons obtenu :

— Sept guérisons entre 7 et 16 jours, confirmées dans deux cas (15 jours et 2 mois après arrêt du traitement).

— Un demi-résultat — disparition de la goutte en 7 jours — rechute un mois après.

— Deux échecs nécessitant les soins locaux.

Une urétrite à germes banaux était associée à un polype du méat, la goutte disparut le septième jour puis réapparut quinze jours après — le polype avait été extirpé.

Trois urétrites à germes banaux étaient associées à une skénite.

L'expérience nous a montré que la skénite entretenait l'urétrite et qu'il était nécessaire de détruire la

glande infectée pour obtenir la guérison de l'urètre.

Dans un cas, après quinze jours de traitement, l'urétrite persistait, de même que les deux skénites.

Dans un autre cas, la skénite était passée inaperçue — le quinzième jour l'urétrite persistait. La skénite alors découverte est électrocoagulée. Après quatre jours de repos, on reprend la chimiothérapie — en huit jours l'urétrite est guérie.

Dans un troisième cas, il existait un diverticule urétral infecté qui, jouant le même rôle qu'une skénite, entretenait la suppuration de l'urètre.

La chimiothérapie par le 1162 ou le 1399 donne des résultats intéressants dans les urétrites, moins bons cependant chez la femme que chez l'homme. Assez souvent il est nécessaire de compléter son action par des soins locaux. Enfin, il importe de détruire les foyers d'infection qui ont pour siège les glandes urétrales. Ces foyers ne sont pas influencés par la chimiothérapie et entretiennent l'urétrite.

Bartholinites

Nous avons traité 33 cas de bartholinite avec des résultats variables. Ceux-ci sont difficiles à interpréter. On sait que l'évolution des bartholinites est très capricieuse. En quelques jours, sans aucun traitement, les formes subaiguës suppurées peuvent régesser ou, au contraire, persister malgré des soins généraux ou locaux.

On sait également que les règles ou une cause congestive quelconque favorisent le développement d'une bartholinite suppurée.

Nous donnons donc nos résultats sans vouloir en tirer de conclusions fermes.

— *Avec le 1162 :*

Dix-neuf bartholinites ont été traitées, nous avons enregistré :

— Onze bons résultats (disparition des gonocoques et des sécrétions anormales) entre 3 et 11 jours (sept fois nous avons trouvé le gonocoque).

— Deux demi-résultats (bartholinites gonococci-ques) — 9 jours et 15 jours après le début du traitement la bartholinite était tarie, mais un mois après on retrouvait une sécrétion séreuse sans gonocoque.

— Deux résultats médiocres.

— Quatre échecs.

— *Avec le 1399 :*

Quatorze bartholinites furent traitées, nous avons obtenu :

— Six bons résultats — disparition des gonocoques et des sécrétions anormales entre 6 et 14 jours (quatre fois nous avons trouvé le gonocoque).

— Cinq demi-résultats.

— Trois échecs.

Dans l'ensemble, la chimiothérapie n'agit guère sur les bartholinites. Jamais nous n'avons enregistré d'action heureuse sur les bartholinites aiguës suppurées ni sur les bartholinites kystiques. Les bons résultats obtenus ne concernaient que des formes subaiguës dont on connaît l'évolution capricieuse.

Nous pensons donc que les soins locaux sont plus efficaces que la médication générale.

Le tableau suivant résume les résultats obtenus :

		avec le 1162 (181 cas - 152 malades)	avec le 1399 (124 cas - 96 malades)
	1 ^{er} groupe	2 ^e groupe	1 ^{er} groupe
			2 ^e groupe
Cervicites gonococciques (93 cas)	50: 6 B.R.D. 28 B.R. 9 R.D. 7 E.	7: 5 B.R. 2 R.D.	29: 4 B.R.D. 16 B.R. 5 R.D. 4 E.
de bactériologie douteuse (87 cas)	32: 4 B.R.D. 15 B.R. 7 R.D. 6 E.	16: 2 B.R.D. 9 B.R. 4 R.D. 1 E.	30: 1 B.R.D. 15 B.R. 13 R.D. 1 E.
Cervicites à germes banaux (39 cas)	15: 10 B.R. 2 R.D. 3 E.	10: 2 B.R.D. 4 B.R. 4 R.D.	7: 1 B.R.D. 3 B.R. 3 R.D.
Vulvo-vaginites (5 cas)	4: 2B.R. 2 R.D.		1 R.D.
Annexites aiguës (6 cas)	6: 4 B.R. 2 R.D.		
Annexites subaiguës (3 cas)	3 améliorations.		
Urétrites gonococciques (19 cas)	12: 6 B.R. 1 R.D. 5 E.		7: 4 B.R. 1 R.D. 2 E.
Urétrites sans gonocoques (15 cas)	5: 3 B.R. 1 R.R. 1 E.		10: 7 B.R.D. 1 R.D. 2 E.
Urétrites associées à skénite (6 cas)	2: 2 R.D.		4: 1 B.R. 2 R.D. 1 E.
Bartholinites (33 cas)	19: 11 B.R. 4 R.D. 4 E.		14: 6 B.R. 5 R.D. 3 E.

Abréviations :

B.R.D. = Bon résultat durable.
 B.R. = Bon résultat.
 R.D. = Résultat discutable.
 E. = Echec.

ACTION DE LA CHIMIOTHERAPIE SUR LES EXOCERVICITES

Nous ne croyons pouvoir accorder au terme exocervicite que la valeur d'un aspect clinique. En tant que manifestation pathologique isolée, l'exocervicite est une rareté, pratiquement elle est toujours associée à des lésions de l'endocol. Du point de vue objectif, elle correspond à des lésions différentes et se traduit par une érosion, la présence de kystes, de lésions ulcéro-bourgeonnantes, etc.

Nous avons pu remarquer que la chimiothérapie, sur les œufs de Naboth, les végétations de l'exocol, les granulations chorio-glandulaires, ne modifiait en aucune façon leurs caractères. Par contre, sur les érosions du col, son action s'est montrée plus nette mais très variable suivant les cas.

Exocervicites

L'érosion du col prise au sens objectif du mot correspond en fait à des modalités différentes que l'on peut schématiser, suivant Durel, en trois groupes :

- 1° *la cervicite érythémateuse,*
- 2° *la cervicite érosive simple ou parfois érosive ponctuée,*

3° la cervicite ulcéro-bourgeonnante.

ASPECTS HISTOLOGIQUES.

A ces modalités cliniques correspondent des aspects histologiques différents.

— *La cervicite érythémateuse* se traduit simplement par des lésions congestives de l'épithélium.

— *Dans la cervicite simple ou ponctuée*, il existe une perte de substance. L'épithélium pavimenteux est absent et remplacé par un épithélium à type cylindrique et son épaisseur se trouve réduite à deux ou trois couches cellulaires ou n'est représentée que par la basale. A un degré plus accusé, il n'y a plus d'épithélium et rien ne sépare le chorion de l'extérieur, il s'agit vraiment d'une ulcération.

— *Dans la cervicite ulcéro-bourgeonnante*, on retrouve des lésions de l'épithélium identiques aux précédentes avec en plus une participation importante du chorion qui s'hypertrophie, fait saillie en bourgeons charnus donnant à l'exocol ulcéré un aspect granuleux.

Les érosions du col que nous avons suivies rentrent dans l'un de ces trois groupes. Les résultats obtenus sur l'infection en cause, figurant déjà dans un précédent chapitre, nous ne donnerons ici que les constatations faites sur l'évolution des lésions de l'exocol.

Nous rapportons l'ensemble de nos observations en suivant le plan adopté antérieurement.

1° *Erosions du col dans les cervicites blennorragiques.*

Avec le 1162 : 12 cas. Nous avons obtenu :

Une fois la disparition de l'érosion en un mois (soins locaux associés).

— Six améliorations en 2 à 6 semaines.

— Cinq échecs.

Avec le 1399 F : 12 cas. Nous avons obtenu :

— Six améliorations en deux à six semaines.

— Six échecs.

2° *Erosions du col dans les cervicites de bactériologie douteuse.*

Avec le 1162 F : 10 cas. Nous avons obtenu :

— Quatre améliorations en deux à huit semaines.

— Six échecs.

Avec le 1399 F : 20 cas. Nous avons obtenu :

Neuf améliorations en deux à huit semaines.

— Onze échecs.

3° *Erosions du col dans les cervicites à germes banaux.*

Avec le 1162 F : 13 cas. Nous avons obtenu :

— Cinq améliorations en deux à huit semaines.

— Huit échecs.

Avec le 1399 F : 9 cas. Nous avons obtenu :

— Quatre améliorations en deux à six semaines.

— Cinq échecs.

Ces résultats appellent certains commentaires. Il est certain que dans l'ensemble la chimiothérapie agit peu sur l'état anatomique des lésions. Elle ne possède en effet aucun rôle cytophylactique, mais elle est essentiellement efficace sur l'état infectieux comme nous le montrent péremptoirement les résultats rapportés précédemment. Son rôle antimicrobien diminue la congestion qu'accompagne l'infection et permet ainsi au col rouge des cervicites érythémateu-

ses de reprendre ses caractères normaux. Toutes les améliorations rapides, survenant en deux à trois semaines parallèles aux bons résultats obtenus sur les pertes et la bactériologie, correspondent à ce groupe. Il n'y a pas, en effet, de lésions épithéliales ni choriales importantes. Tout se résume en une congestion simple et il n'est pas surprenant de voir la rougeur du col disparaître en même temps que l'état infectieux s'amende.

Le problème est tout différent dans les cervicites érosives. L'épithélium de l'exocol est lésé et constitue la lésion majeure, la congestion associée n'est que secondaire. La chimiothérapie améliore l'état congestif mais n'agit pas sur l'épithélium. Cependant, elle manifeste souvent son action de façon indirecte en modifiant le caractère des pertes. On sait que la présence des pertes d'origine endocervicale dans le vagin constitue pour l'exocol une irritation permanente et ceci explique que la lèvre postérieure du col présente plus fréquemment des lésions érosives que la lèvre antérieure. La disparition, ou les modifications des pertes, que l'on obtient par la chimiothérapie met l'exocol à l'abri de l'effet nocif de celles-ci et permet, dans une certaine mesure, la régénération cellulaire.

Nous avons, en effet, observé dans un certain nombre de cas, des améliorations tardives, trois semaines, six semaines après l'arrêt du traitement, et nous croyons pouvoir les attribuer à cette façon de voir. Cependant ces améliorations ne sont pas constantes

et elles ne nous paraissent possibles que dans les formes discrètes des cervicites érosives, lorsque l'épithélium de revêtement est peu touché.

Dans les cervicites ulcéro-bourgeonnantes on ne peut attendre d'effet décisif de la chimiothérapie. L'action anticongestive ne pourra se manifester que dans une certaine mesure car il s'agit d'une congestion chronique où l'infection ne joue qu'un rôle de second plan. Les lésions choriales, toujours importantes, ne sont jamais modifiées. Ces formes de cervicite que nous avons pu suivre figurent presque toutes dans le groupe des échecs.

Il résulte de cette étude que la *chimiothérapie agit peu sur les exocervicites*. Les cervicites érythémateuses, certaines cervicites érosives discrètes, pourront disparaître sous son influence. *Dans la majorité des cas les soins locaux restent indispensables*. L'absence totale d'action sur les formations glandulaires nécessite la destruction de celles-ci. Sur les cervicites érosives les attouchements au nitrate d'argent, la diathermo-coagulation, l'exérèse des lésions au moyen du rabot diathermique sont indispensables.

Il n'en reste pas moins que la chimiothérapie a une action anti-infectieuse et anticongestive non négligeable et qu'elle sera employée très utilement en même temps que les soins locaux.

BLENNORRAGIE DE LA FEMME ENCEINTE

On sait, qu'en règle générale, la gestation aggrave la gonococcie. Elle crée une congestion permanente de la région cervicale, du vagin, de la vulve, de l'urètre, des glandes de Bartholin. Cette stase veineuse accompagnée d'œdème crée un terrain spécial favorable au développement de l'infection gonococcique. L'allure clinique de la blennorragie s'en trouve modifiée. Elle perd ses caractères habituels de chronicité pour prendre comme souvent à l'époque des règles, une allure subaiguë. La vaginite, rare en dehors de la gestation, devient fréquente. Elle s'accompagne de vulvite plus ou moins intense. Le col déjà malade est œdématié. Il devient énorme, violacé, les ulcérations pré-existantes saignent au moindre contact. Les pertes deviennent très abondantes. Enfin il est fréquent de voir évoluer simultanément une urétrite, une bartholinite et une cervicite. Signalons qu'il est facile de trouver le gonocoque dans les sécrétions de la femme enceinte. La thérapeutique s'impose de façon plus impérieuse devant l'acuité des lésions, mais elle s'avère plus délicate du fait de l'état de grossesse.

Nous avons voulu, dans ce chapitre, montrer ce qu'on pouvait attendre de la chimiothérapie.

Affections gonococciques

Cinq malades ont été traitées par le 1162 F. Nous avons obtenu :

- Un bon résultat en 11 jours.
- Trois résultats discutables.
- Un échec après 17 jours de traitement.

Une malade, que nous rangeons dans les résultats discutables, car elle avait réagi incomplètement au traitement (disparition des pertes avec persistance de germes suspects) a été revue trois mois après arrêt de la chimiothérapie, enceinte de 4 mois 1/2, ne présentant que de rares pertes muqueuses sans gonocoques.

Six malades furent traitées par le 1399 F. Nous avons obtenu :

— Une amélioration franche (disparition des pertes et des gonocoques, amélioration de l'état du col) en treize jours, confirmée trois semaines après arrêt.

- Quatre résultats discutables.
- Un échec malgré un mois de traitement.

Parmi les résultats discutables :

Dans un cas, après sept jours de traitement, les gonocoques avaient disparu mais la malade a été perdue de vue.

Dans trois cas la chimiothérapie a amené une amélioration franche (disparition des gonocoques et du caractère purulent des pertes en 13 à 17 jours) mais ces malades ont été revues (un mois, trois semaines, deux mois) après l'arrêt du traitement, et toutes trois présentaient encore des pertes muco-purulentes con-

tenant des diplocoques suspects. Dans l'ensemble, cependant, on devait constater une amélioration par rapport à l'état initial.

Affections à germes banaux

Chez trois femmes enceintes on ne put mettre en évidence le gonocoque, bien que chez l'une d'elles la gonoréaction se montrait fortement positive. Elles furent soumises au 1399 F et nous avons obtenu :

— *Un bon résultat durable* confirmé deux mois après arrêt du traitement.

— *Un résultat discutable* chez une femme présentant de très nombreux colibacilles dans l'urètre et le col. Après 15 jours de traitement, les pertes purulentes étaient devenues mucopurulentes, mais il persistait des colibacilles et une urétrite dont on ne vint à bout que par des soins locaux.

— Un échec après 10 jours de traitement. La chimiothérapie dut être interrompue précocement pour cyanose.

Il nous a paru intéressant d'étudier chez quelques-unes d'entre elles la gonoréaction. Pour Lévy-Solal, Paraf et Pariente, la gestation semble inhiber la défense de l'organisme contre le gonocoque. Ils ont constaté que souvent chez les femmes enceintes atteintes de gonococcie, la réaction de fixation est négative (11 cas positifs sur 78 gonococcies nettes) et attribuent ces résultats à l'anergie gravidique.

Notre expérience porte sur très peu de cas mais les

résultats que nous avons obtenus concordent avec ceux des auteurs précités.

Dans sept cas de gonococcie nette, nous avons pratiqué pour chaque malade deux gonoréactions — une avant le traitement — une après traitement.

Au début nous avons eu :

- une gonoréaction positive,
- une faiblement positive,
- une douteuse,
- quatre négatives.

La réaction positive restait positive (elle correspondait à un échec thérapeutique (1162).

La réaction faiblement positive devenait négative (résultat discutable (1399 F).

Les autres réactions restaient négatives.

Chez les trois malades ne présentant pas de gonocoques dans leurs sécrétions :

- deux fois la gonoréaction fut négative,
 - une fois elle s'est montrée fortement positive.
- Rien n'a permis d'expliquer cette réaction paradoxale. Bactériologiquement on trouvait chez cette malade de très nombreux colibacilles dans le col et l'urètre.

Les résultats de la chimiothérapie employée seule dans la blennorragie de la femme enceinte sont médiocres. Dans les affections gonococciques certaines, nous ne relevons, en effet, que deux bons résultats sur onze cas traités, mais les résultats discutables ne sont pas à négliger. Si, en dehors de la gestation, ceux-ci sont insuffisants et plaident contre l'efficacité

de la méthode, chez la femme enceinte ce sont des demi-résultats qui ont leur valeur. La chimiothérapie complète l'action des soins locaux restés nécessaires et si elle n'apporte pas une solution définitive au problème thérapeutique, elle y contribue dans une certaine mesure.

ETUDE SEROLOGIQUE

M. Demanche a bien voulu suivre la sérologie de nos malades et nous tenons à le remercier vivement de l'aide qu'il nous a apportée.

La gonoréaction a été pratiquée au début et assez souvent au cours ou à la fin du traitement. Quelquefois même plusieurs semaines ou plusieurs mois après arrêt de la thérapeutique.

Nous étudierons tout d'abord la valeur indicative de la gonoréaction dans les trois groupes de cervicites que nous avons séparées grâce à la bactériologie. Nous verrons ensuite, en envisageant chaque groupe séparément, l'évolution de la gonoréaction par rapport à l'état clinique et bactériologique.

M. Demanche utilise dans la pratique des gonoréactions deux antigènes — l'antigène de l'Institut Pasteur et l'antigène Debains. En même temps que la gonoréaction, les réactions sérologiques de la syphilis ont été faites. Les gonoréactions ont été interprétées en envisageant globalement les renseignements fournis par les deux antigènes. Notons enfin que nous n'avons pas remarqué d'influence particulière des réactions sérologiques de la syphilis sur la gonoréaction comme certains auteurs l'ont soutenu.

**Renseignements fournis par la gonoréaction
avant tout traitement**

1° DANS LES CERVICITES GONOCOCCIQUES :

40 gonoréactions ont été pratiquées :

- 9 ont été positives,
- 7 ont été faiblement positives,
- 5 ont été douteuses,
- 19 ont été négatives.

En résumé : 16 réactions positives et 24 négatives.

2° DANS LES CERVICITES DE BACTÉRIOLOGIE DOUTEUSE :

53 réactions ont été pratiquées :

- 9 ont été fortement positives,
- 7 ont été positives,
- 7 ont été faiblement positives,
- 11 ont été douteuses,
- 19 ont été négatives.

En résumé : 23 réactions positives et 30 négatives.

3° DANS LES CERVICITES A GERMES BANAUX :

24 réactions ont été pratiquées :

- 1 a été positive,
- 6 ont été douteuses,
- 16 ont été négatives.

En résumé : 1 réaction positive et 23 négatives.

Il ressort de ces statistiques :

1° que la gonoréaction est rarement positive lors-
que la bactériologie est négative ($\frac{1}{24}$).

2° que la gonoréaction est inconstamment positive
dans les affections gonococciques certaines ($\frac{16 +}{40}$).

Ceci mérite quelques commentaires :

La réaction positive trouvée chez une malade atteinte de cervicite à germes banaux peut être une erreur soit bactériologique, soit sérologique.

Les réactions négatives dans les cervicites gonococciques sont plus difficilement explicables. Chez cinq de nos malades le début de l'affection était récent (15 jours à 3 semaines). Chez les autres, rien ne nous permet de donner une explication certaine.

Il nous semble donc :

1° qu'une gonoréaction positive constitue un test de diagnostic précieux et qu'en particulier elle prend une valeur de premier plan dans les cervicites de bactériologie douteuse,

2° qu'on ne peut tirer aucune conclusion certaine au point de vue diagnostique, lorsqu'elle se montre négative. Par contre, au point de vue évolutif, une gonoréaction qui devient négative, parallèlement à l'amélioration clinique et à la disparition des gonocoques dans les sécrétions, constitue, comme nous allons le voir, un test de guérison précieux.

Evolution des gonoréactions originellement positives

A) CERVICITES GONOCOCCIQUES

avec le 1162 :

Obs. 98. — Devient négative après quinze jours de traitement, reste négative un mois après (disparition des gonocoques, apparence de guérison le quinzième jour, confirmée un mois après).

Obs. 120. — Devient négative quinze jours après arrêt du traitement (disparition des gonocoques, apparence de guérison).

Obs. 152. — Devient négative trois semaines après arrêt du traitement (apparence de guérison, disparition des gonocoques).

Obs. 32. — Devient douteuse quinze jours après arrêt du traitement (persistance de pertes mucopurulentes et de diplocoques suspects).

Obs. 194. — Devient douteuse après quinze jours de traitement (apparence de guérison, disparition des gonocoques).

Obs. 37. — Reste faiblement positive en fin de traitement. Id. six semaines après (apparence de guérison, disparition des gonocoques).

Obs. 174. — Reste positive après quinze jours de traitement (apparence de guérison, disparition des gonocoques).

avec le 1399 :

Obs. 144. — Devient douteuse après vingt jours de traitement (apparence de guérison, disparition des gonocoques).

Obs. 18. — Devient faiblement positive après dix-sept jours de traitement (persistance de pertes mucopurulentes et de gonocoques extra-cellulaires). Trois semaines après, gonoréaction négative (pas de pertes, pas de gonocoques). Revue trois mois après (quelques pertes mucopurulentes, pas de gonocoques, gonoréaction faiblement positive).

Obs. 72. — Devient faiblement positive après dix-sept jours de traitement (apparence de guérison, disparition des gonocoques). Trois semaines après, gonoréaction négative (cliniquement, bactériologiquement guérie).

Obs. 88. — Devient faiblement positive après treize jours de traitement (apparence de guérison, disparition des gonocoques). Revue trois mois après, gonoréaction négative (guérison confirmée).

Obs. 97. — Reste positive après dix jours de traitement (apparence de guérison, disparition des gonocoques).

Obs. 89. — Reste faiblement positive six semaines après arrêt du traitement (apparence de guérison, disparition des gonocoques), rechute deux mois après.

Obs. 165. — Reste positive après quinze jours de traitement et trois mois après arrêt du traitement (cliniquement : apparence de guérison de la cervicite, disparition des gonocoques mais persistance d'une bartholinite gonocoques +).

Obs. 184. — Reste positive après quinze jours de traitement (apparence de guérison, disparition des gonocoques). Revue six semaines après arrêt (guérison clinique, gonocoques : 0) mais gonoréaction faiblement positive.

Obs. 184 bis. — La positivité s'accroît après quinze jours de traitement (cervicite guérie mais bartholinite associée non influencée).

En résumé :

— dans 6 cas, la gonoréaction originellement positive est devenue négative,

— dans 3 cas, la gonoréaction s'est atténuée,

— dans 6 cas, la gonoréaction n'a pas été modifiée,

— dans 1 cas la positivité s'est accentuée.

L'atténuation ou la négativation de la gonoréaction a toujours correspondu à une amélioration clinique avec disparition des gonocoques.

La gonoréaction est restée inchangée dans 6 cas :

— deux fois elle a été pratiquée quinze jours après la première réaction positive en fin de traitement, ce temps nous paraît généralement insuffisant pour obtenir une modification de la sérologie,

— une fois inchangée six semaines après arrêt du traitement, on assista à une rechute,

— une fois inchangée trois mois après arrêt du traitement (la cervicite restait guérie mais l'évolution d'un foyer gonococcique non modifié (bartholinite) permet d'expliquer la persistance d'une réaction positive,

— deux fois la gonoréaction restait inchangée six semaines après arrêt du traitement. Cliniquement l'amélioration se maintenait. Nous émettons cependant un doute sur la solidité de cette amélioration à moins qu'un foyer latent passé inaperçu explique comme dans le cas précédent la persistance de la réaction positive.

Dans un cas, la positivité s'est accentuée, la cervicite était guérie mais il existait une bartholinite bilatérale.

B) CERVICITES DE BACTÉRIOLOGIE DOUTEUSE

avec le 1162 :

Obs. 10. — Devient négative après un mois de traitement (persistance des diplocoques suspects, pertes claires), reste négative un mois après arrêt (apparence de guérison clinique et bactériologique).

Obs. 89. — Devient négative après une seconde cure chimiothérapique (apparence de guérison), avait reçu du 1399. Trois mois auparavant avec un résultat satisfaisant mais il persistait une réaction faiblement positive (rechute).

Obs. 149 bis. — S'atténue après quinze jours de traitement (apparence de guérison), devient négative un mois après arrêt (guérison se confirme).

Obs. 185 bis. — S'atténue après quinze jours de traitement (apparence de guérison).

Obs. 186. — S'atténue après quinze jours de traitement (apparence de guérison).

Obs. 186 bis. — Reste positive malgré une cure de consolidation. Cliniquement la cervicite était nettement améliorée le quinzième jour mais une bartholinite s'est développée à la fin de ce traitement. La cure de consolidation n'a pas eu d'influence sur la bartholinite.

Obs. 193. — Reste positive huit jours après arrêt du traitement (n'a reçu que 11 jours de traitement — intolérance), cervicite améliorée — présentait une urétrite et une bartholinite au début du traitement.

avec le 1399 :

Obs. 21. — Devient négative après quatorze jours de traitement (apparence de guérison).

Obs. 166. — Se montre négative deux mois après arrêt du traitement. Il persiste une exocervicite et une urétrite contenant des diplocoques suspects.

Obs. 128. — Devient négative après 11 jours de traitement (apparence de guérison).

Obs. 106. — S'atténue après 22 jours de traitement (apparence de guérison).

Obs. 123. — S'atténue mais reste encore faiblement positive après 17 jours de traitement (apparence de guérison). Revue 5 mois après vulvo-vaginite gonococcique, gonoréaction très positive (réinfection).

Obs. 77. — Reste positive après 20 jours de traitement, présentait à l'entrée une skénite qui a été électro-coagulée.

Obs. 142. — Reste positive — pas d'amélioration — traitement irrégulièrement suivi.

Obs. 148 bis. — Reste positive à trois reprises effectuées à deux mois d'intervalle, cervicite apparemment guérie mais annexite chronique bilatérale.

Obs. 150 bis. — Reste positive, après 15 jours de traitement, annexite associée, s'atténue 2 mois après.

En résumé :

— *Six fois la gonoréaction est devenue négative* (dans 5 cas cliniquement et bactériologiquement on obtenait un bon résultat).

Dans un cas il persistait des lésions évolutives (cervicite et urétrite — diplocoques suspects).

— *Quatre fois la gonoréaction s'est atténuée.* Un nouvel examen sérologique a été pratiqué 15 et 22 jours après réaction positive.

— *Six fois la gonoréaction n'a pas été modifiée.*

Dans trois cas il existait un foyer gonococcique en évolution,

dans deux cas le traitement était insuffisant,

dans un cas rien ne permet d'expliquer la persistance de la réaction positive.

Evolution des gonoréactions originellement douteuses ou négatives

A) CERVICITES GONOCOCCIQUES.

avec le 1162 :

Obs. 73. — Urétrite, cervicite, gonocoques intra et extracellulaires, début récent, devient positive le 15^e jour du traitement malgré l'amélioration clinique la disparition des gonocoques redevient négative 8 jours après arrêt du traitement, se maintient négative deux mois après (guérison clinique et bactériologie confirmée).

Obs. 179. — Endocervicite purulente, gonocoques intra et extracellulaires, devient faiblement positive le 20^e jour du traitement, redevient négative le 30^e jour (apparence de guérison, quelques pertes muqueuses, pas de gonocoques).

Obs. 115. — Endocervicite purulente, gonocoques intra et extracellulaires, devient très fortement positive le 14^e jour du traitement (apparence de guérison, pas de pertes, pas de gonocoques).

avec le 1399 :

Onze malades présentaient une cervicite purulente ou mucopurulente, trois d'entre elles présentaient en plus une urétrite et une bartholinite. La gonoréaction négative au début est restée négative en cours et en fin de traitement.

Dix fois on obtint une amélioration clinique rapide avec disparition des gonocoques.

Une fois le résultat fut moins bon (persistance de

diplocoques suspects et de pertes muco-purulentes).

Une malade présentait une cervicite, une anorectite et une urétrite gonococcique (début récent). Après 10 jours de traitement irrégulier on constatait une légère amélioration et la gonoréaction devenait fortement positive.

Deux fois la gonoréaction devint positive le 15^e jour du traitement. Cliniquement dans un cas il persistait des pertes muqueuses et des gonocoques ; dans l'autre cas, la cervicite était améliorée mais il existait une bartholinite gonococcique.

En résumé :

— 11 fois la gonoréaction, originellement négative, est restée négative,

— 4 fois, la gonoréaction est devenue positive,

— 2 fois la gonoréaction est devenue positive, puis s'est négativée.

Si l'on essaie d'interpréter ces résultats, on voit que la gonoréaction s'est positivée lorsque le traitement a été insuffisant, ou a échoué, ou qu'un autre foyer gonococcique était en activité.

Dans les infections de début récent, elle s'est positivée puis négativée lorsqu'une amélioration manifeste s'est produite et qu'on a pu suivre assez longtemps les malades pour pratiquer des prises de sang à intervalles suffisamment éloignés. Enfin, elle est restée négative dans des infections subaiguës ayant bien réagi à la thérapeutique.

Ceci nous laisse penser que la chimiothérapie, lorsqu'elle est efficace, joue manifestement un rôle empêchant dans l'apparition d'une sérologie positive.

B. — CERVICITES DE BACTÉRIOLOGIE DOUTEUSE.

Lorsque la gonoréaction est négative ou douteuse dans les cervicites de bactériologie douteuse, les renseignements qu'elle apporte sont de faible valeur. Rien ne nous permet alors d'interpréter les germes suspects (si une gonoréaction positive permet de porter le diagnostic de gonococcie, lorsque la bactériologie a été imprécise, une gonoréaction négative laisse planer le doute). L'étude de l'évolution d'une réaction négative dans cette catégorie, d'autre part, ne paraît pas très intéressante car s'il s'agit d'une affection gonococcique, l'influence de la chimiothérapie peut empêcher l'apparition d'une sérologie positive, comme nous l'avons vu précédemment. Aussi serons-nous bref sur les constatations que nous avons faites.

— 8 fois la gonoréaction, originellement négative, est restée négative,

— 3 fois elle est devenue positive (dans un cas, le traitement était insuffisant — dans deux cas il avait donné une amélioration clinique — ces deux dernières malades ont été revues à l'occasion d'une rechute, l'une deux mois, l'autre six mois plus tard, la gonoréaction restait positive),

— 3 fois, de douteuse, la gonoréaction devenait négative,

— 2 fois, de négative, elle devenait douteuse.

C. — CERVICITES A GERMES BANAUX.

Là encore, l'évolution de la gonoréaction présente peu d'intérêt. Nous avons vu que, de façon quasi constante, elle était négative. Elle subit quelquefois de légères modifications qui la font interpréter « douteuse » et si nous résumons nos constatations, nous voyons que :

- 6 fois, elle est restée négative,
- 3 fois, de douteuse, elle est devenue négative,
- 1 fois, de négative, elle est devenue douteuse,
- 1 fois, elle est devenue faiblement positive.

Il s'agit là de variations minimales qui, confrontées avec la clinique et la bactériologie, ne doivent pas intervenir dans la discussion du diagnostic. Nous croyons en effet qu'une gonoréaction douteuse doit garder la même signification qu'une réaction négative lorsque l'examen bactériologique ne met en évidence ni gonocoques, ni germes suspects.

La gonoréaction présente un grand intérêt dans l'étude de la blennorragie. Bien que certains points soient obscurs (que la réaction puisse être négative dans des infections subaiguës anciennes), il paraît certain qu'une *réaction positive indique l'existence d'un foyer en activité, qu'une réaction négative, interprétée en fonction de l'état clinique, bactériologique, du traitement suivi, des réactions sérologiques antérieures* constitue un test de guérison non négligeable. Les rechutes que nous avons observées se sont produites chez des malades dont la gonoréaction

était restée positive. Nous avons pu, par ailleurs, parler de réinfections chez des malades traitées et guéries (épreuves clinique, bactériologique et sérologique répétées) qui ont été revues présentant une nouvelle atteinte de l'affection avec une séro-réaction positive.

Le domaine de la blennorragie féminine est suffisamment obscur pour qu'on ne néglige aucune moyen d'investigation. Un faisceau de preuves cliniques, bactériologiques et sérologiques concordantes permet d'éclairer le diagnostic et d'apprécier au plus juste l'évolution, voire même la guérison, de l'affection.

REPRISES DE L'INFECTION

Nous avons eu l'occasion de revoir 50 femmes antérieurement soumises à la chimiothérapie. Trente d'entre elles sont restées saines, elles figurent dans le chapitre des résultats sous le titre « Bon résultat durable ». D'autres ont été revues malades et il nous a paru intéressant de les étudier ici.

Nous aurions désiré faire la part des rechutes et des réinfections. Pratiquement ce problème s'avère impossible à résoudre dans le milieu où nous opérons et c'est pourquoi nous gardons volontairement l'expression vague de « reprise de l'infection ». Nous nous contenterons de comparer l'état clinique, bactériologique et sérologique des malades revues à leur état initial en indiquant le temps écoulé depuis leur première cure.

A. — MALADES ANTÉRIEUREMENT TRAITÉES POUR CERVICITE GONOCOCCIQUE :

avec le 1162 :

Une femme a été revue 4 mois après le traitement (cliniquement et bactériologiquement identique à l'état initial).

avec le 1399 :

Trois femmes ont été revues (1 mois, 3 mois, 4 mois) après le traitement. Cliniquement : amélioration par rapport à l'état antérieur, bactériologiquement pas de gonocoques, mais dans un cas on trouvait des diplocoques suspects. La sérologie restait positive dans deux cas, dans un cas elle était devenue négative.

B. — MALADES ANTÉRIEUREMENT TRAITÉES POUR CERVICITES DE BACTÉRIOLOGIE DOUTEUSE.

Avec le 1162 :

Une femme a été revue 2 mois après le traitement (amélioration clinique par rapport à l'état antérieur, pas de germes suspects mais sérologie devenue positive).

Avec le 1399 :

Dix malades ont été revues (deux fois 1 mois, trois fois 2 mois, deux fois 4 mois, une fois 5 mois, deux fois 6 mois) après le traitement. On notait par rapport à l'état antérieur :

- une amélioration clinique dans six cas,
- bactériologiquement dans quatre cas, on ne retrouvait plus de diplocoques suspects, dans six cas on trouvait des germes suspects ou des gonocoques typiques.

La gonoréaction était devenue négative dans deux cas, restait négative dans trois cas. De négative, était devenue positive dans trois cas, deux fois enfin elle restait positive.

C. — MALADES ANTÉRIEUREMENT TRAITÉES POUR CERVICITES A GERMES BANAUX.

Avec le 1162 :

Trois malades ont été revues (2 mois, 3 mois, 4 mois) après le traitement. Cliniquement on constatait une amélioration par rapport à l'état initial antérieur.

Avec le 1399 :

Deux malades ont été revues 2 et 3 mois après le traitement. Une fois on notait une amélioration, une fois l'état clinique était identique à l'état initial antérieur.

Dans l'ensemble, *les malades antérieurement traitées et revues malades présentent cliniquement des lésions moins importantes qu'avant le traitement.*

Bactériologiquement, et ceci est très net pour les cervicites gonococciques, *le gonocoque est rarement retrouvé.*

L'interprétation de la sérologie est plus délicate.

Nous croyons que :

— lorsque la gonoréaction reste positive, elle traduit l'existence d'un foyer gonococcique caché qui explique la reprise des troubles,

— lorsqu'elle devient positive, elle permet de penser à une réinfection,

— lorsqu'elle devient négative, nous sommes autorisés à croire que le gonocoque n'intervient plus.

Un certain nombre de facteurs permettent d'interpréter la rechute. Les modifications anatomiques du

col qui a pu être traumatisé par un accouchement ou un avortement antérieur, les infections glandulaires profondes, non gonococciques ou actuellement non gonococciques, les variations physiologiques de la muqueuse utérine et de ses sécrétions, les poussées congestives de l'ovulation et de la menstruation nous paraissent suffisantes pour comprendre la reprise des manifestations pathologiques.

DUREE D'HOSPITALISATION

Avant l'utilisation de la chimiothérapie par les organo-soufrés alors que nous n'utilisions à St-Lazare que les soins locaux, la moyenne de la durée d'hospitalisation était de un mois et demi à deux mois. Nous avons relevé la moyenne obtenue depuis l'emploi des dérivés sulfamidés et sulfonés. *Ceci présente un intérêt médical, car c'est là un moyen d'apprécier l'activité des produits mais surtout les chiffres suivants ont un intérêt économique et social méritant d'être considérés dans le plan de lutte antivénérienne.*

Nous ne considérons dans notre statistique que les malades hospitalisés uniquement pour une blennorragie.

	<i>avec le 1162</i> 51 malades	<i>avec le 1399</i> 55 malades
Moins de 15 jours.....	6	4
15 à 20 jours.....	16	15
20 à 25 jours.....	9	16
25 à 30 jours.....	16	17
30 à 40 jours.....	4	3

Dans l'ensemble, la durée moyenne est d'environ trois semaines, ce qui constitue un progrès indénia-

ble par rapport à la moyenne antérieure. Il n'est pas impossible d'ailleurs que la découverte de produits plus actifs réduise encore cette moyenne. Cependant il ne faut pas oublier que la blennorrhagie féminine est, dans la règle, très différente de la blennorrhagie masculine.

Alors que chez l'homme on a le plus souvent à lutter contre une infection aiguë, chez la femme on est en présence d'une infection subaiguë torpide, évoluant déjà depuis longtemps. Le gonocoque s'est installé dans les multiples repaires que lui offre la conformation anatomique des organes génitaux féminins. Il est à l'abri de l'action thérapeutique interne, difficilement accessible aux soins locaux. Le problème à résoudre est donc totalement différent chez l'homme et chez la femme. Alors qu'on peut espérer la guérison rapide de l'affection masculine par la seule chimiothérapie interne, l'intervention locale restera nécessaire chez la femme et demandera, de ce fait, un temps plus prolongé.

INCIDENTS

Depuis l'emploi des dérivés sulfamidés et sulfonés en thérapeutique de nombreux incidents ont été publiés. Les doses fortes utilisées surtout à l'étranger contre des infections streptococciques ou pneumococciques sévères, ont fait apparaître des accidents sérieux.

Dans les infections bénignes, gonococciques en particulier, les incidents sont fréquents mais jamais chez les 248 malades que nous avons traités, nous n'avons observé de troubles importants.

Les organo-soufrés qui nous intéressent contiennent un ou deux noyaux $C_6H_5NH_2$ (aniline). Les incidents qu'ils peuvent donner sont sensiblement les mêmes et se rapprochent de ceux signalés pour l'aniline.

De nombreux travaux ont paru sur la question. Ils concernent les incidents observés au cours d'affections diverses. Nous rappellerons, en ce qui concerne la blennorrhagie féminine, la communication de Doukan, les communications des auteurs lyonnais (Gaté, Cuilleret et Bondet, Favre, Gaté, Jambon et Lacasagne, etc...).

Dans notre expérimentation, nous avons observé di-

vers incidents que nous résumons dans le tableau suivant :

	Avec le 1162 sur 152 malades	Avec le 1399 sur 96 malades
Exanthèmes.	8	3
Céphalées, asthénie, sensation de vertiges.	37	18
Troubles digestifs.	16	6
Subictère ou ictère type catarrhal.	1	3
Anémie clinique.	3	1
Cyanose.	5	32
Ménorragie.	3	4
(obligation de cesser).	15	19
	soit 73 incidents chez 57 malades	soit 67 incidents chez 53 malades

D'après ce tableau, on voit que céphalée, asthénie, sensation de vertiges, sont plus fréquents avec le 1162 qu'avec le 1399 et que, par contre, les cyanoses constituent l'incident majeur du 1399 F.

Si l'on envisage les obligations de cesser on voit que la médication a été suspendue :

— 15 fois sur 57 intolérances chez 152 malades avec le 1162,

— 19 fois sur 53 intolérances chez 96 malades avec le 1399.

Si l'on détaille *les raisons des obligations de cesser*, on voit que :

le 1162 dut être interrompu

- 8 fois pour céphalée, asthénie,
- 5 fois pour troubles digestifs (douleurs épigastriques, vomissements, diarrhée),
- 1 fois pour métrorragie,
- 1 fois pour érythème accompagné de cyanose.

le 1399 dut être interrompu

- 15 fois pour cyanose,
- 1 fois pour érythème,
- 1 fois pour ictère type catarrhal,
- 1 fois pour anémie,
- 1 fois pour métrorragie.

Nous tenons à insister sur la bénignité de ces troubles, bien que quelquefois impressionnants (cyanose en particulier). Ils disparaissent très rapidement après la cessation du traitement.

Exanthèmes

Les exanthèmes que nous avons observés sont du type morbilliforme ou scarlatiniforme. Nous ne pensons pas qu'il s'agit d'une photosensibilisation comme l'ont soutenu certains auteurs américains. La fréquence de ces érythèmes ne paraît pas plus grande en été qu'en hiver. Ils s'observent plus souvent avec le 1162 (5,3 %) qu'avec le 1399 (3,4 %). Ils apparaissent dans la règle le neuvième jour de la thérapeutique, s'accompagnent inconstamment d'une élévation thermique à 38°-38°5 et rétrocedent en 48 heures. Nous avons recherché l'éosinophilie sanguine dans plusieurs cas. Nous avons trouvé un pourcentage nor-

mal et dans deux cas les éosinophiles avaient disparu.

Notons encore qu'un érythème est survenu le dixième jour chez une femme qui n'avait été soumise que six jours à la thérapeutique. Trois fois enfin ces éruptions étaient légèrement purpuriques et s'accompagnaient de troubles de la crase sanguine.

Troubles divers

La céphalée, les sensations de fatigue, de vertiges, de bourdonnements... sont plus fréquents avec le 1162 et toujours plus intenses. Ils sont surtout marqués dans les premiers jours du traitement et dans la règle s'atténuent par la suite.

Dans quelques cas, ces troubles se sont accompagnés de sensation lipothymique, de chute imminente pendant quelques instants puis tout est rentré rapidement dans l'ordre.

Troubles digestifs

Les troubles digestifs sont également plus fréquents avec le 1162. Ils se manifestent au début du traitement et se traduisent par la perte de l'appétit, un état nauséeux, quelquefois par des vomissements ou de la diarrhée. Ils s'atténuent bien souvent par la suite. *Nous les avons notés avec plus de fréquence et d'importance chez les malades présentant des antécédents digestifs pathologiques.* Chez trois de nos malades on dut interrompre le traitement le deuxième jour (l'une

avait été traitée antérieurement pour une cholécystite lithiasique, les deux autres pour ulcère de l'estomac). Ces trois malades furent prises le premier jour du traitement de nausées, vomissements bilieux ou muqueux répétés. L'interruption de la médication fit disparaître aussitôt les troubles.

Cyanose

La cyanose constitue la complication fréquente du traitement par le 1399. C'est pratiquement le seul incident imputable à ce produit. Sur 32 cas observés, dix-sept fois cette cyanose était légère, surtout visible aux extrémités et sur les muqueuses. Douze fois elle était évidente ; trois fois elle était assez impressionnante et fit interrompre aussitôt la thérapeutique. Cliniquement elle s'observe avec plus de fréquence et de netteté chez les malades présentant des troubles de la circulation cutanée du type livedo, adipo et acrocyanose. Elle apparaît dans la règle vers le neuvième-dixième jour du traitement. Cependant, surtout chez les malades prédisposées, elle peut s'observer précocement. Cette cyanose s'accompagne presque constamment d'une anémie modérée et parfois de subictère des conjonctives. L'examen des urines révèle de façon quasi-constante la présence d'urobiline.

Une cyanose légère doit, bien entendu, faire surveiller la thérapeutique. Elle peut persister, sans s'accroître jusqu'à la fin du traitement, sans entraîner de troubles particuliers. De toute façon, quelle

qu'en soit l'intensité, l'interruption du traitement la fait disparaître en 24 ou 48 heures.

Le mécanisme de cet accident a été très étudié en Amérique et en France.

Nous citerons, sans les détailler, les travaux de Discombe, Archer et Discombe, R.-L. Mayer, Gley, Long et Bliss, J. Paton et J.-J. Eaton, Colebrook et Purdie. Leurs travaux ont porté sur la recherche de la formation de la méthémoglobine et de la sulfhémoglobine sous l'influence de la médication sulfamidée ou sulfonée et leur rôle dans l'apparition de la cyanose.

Cependant, certains auteurs ont soutenu l'idée que la cyanose pouvait exister sans aucun pigment sanguin.

Marshall a pensé qu'un pigment pouvait se former aux dépens du corps para-amino-phényl-sulfamide et être la cause de la cyanose.

De nouvelles recherches ont été entreprises en France. Dans des travaux non encore tous publiés, Halpern et Dubost, Halpern, Dubost et Durel montrent que chez les malades soumises à la médication sulfonée, l'examen spectroscopique met en évidence un pigment qui correspond à la raie de la méthémoglobine. Le pigment se retrouve d'une façon constante si l'on utilise un appareil suffisamment sensible et si l'on pratique l'examen immédiatement après le prélèvement du sang.

Il s'agit en fait de méthémoglobine pour les raisons suivantes :

— Ce qu'on observe avec les dérivés sulfonés est analogue à ce qu'on voit avec l'aniline ;

— La diminution de la capacité respiratoire du sang est constante ;

— Expérimentalement, l'administration de fluorure de sodium transforme ce pigment en oxyhémoglobine.

Cliniquement l'intensité de la cyanose est proportionnelle au taux de méthémoglobine trouvé.

Ces auteurs ont pu également montrer que le pourcentage de méthémoglobine pouvait être très élevé sans entraîner d'accidents graves et ont ainsi dissocié parmi les produits méthémoglobinisants ce qui appartenait à la toxicité intrinsèque des produits utilisés et à leur pouvoir méthémoglobinisant.

Ces considérations viennent éclairer d'un jour précis le problème des cyanoses. Cet accident se montre indiscutablement sous la dépendance de la méthémoglobinémie mais ne présente en lui-même aucune gravité.

Subictère — Ictère

Comme nous l'avons signalé précédemment, on rencontre assez souvent une légère teinte subictérique des conjonctives chez les malades cyanosées. Cet état s'accompagne d'une anémie modérée et de la présence d'urobilinurie. On pourrait penser qu'il s'agit là d'une manifestation hémolytique discrète bien que les nombreuses résistances globulaires que

nous avons pratiquées se soient toujours montrées normales.

Dans quatre cas, une fois avec le 1162, trois fois avec le 1399, nous avons observé des manifestations ictériques franches. L'atteinte hépatique était certaine. Cliniquement, il s'agissait d'un ictère franc avec décoloration des matières et coloration acajou des urines. Dans celles-ci on trouvait des pigments et des sels biliaires. Trois de ces ictères sont apparus en fin de traitement, le quatrième est survenu après deux jours de traitement à raison de 4 grammes de 1399 par jour.

Leur évolution a été rapide. Sept jours après la cessation du traitement téguments et muqueuses avaient repris leur coloration normale. Les urines étaient claires sans pigments ni sels, les selles étaient devenues normales.

Dans quatre autres cas, cliniquement on ne notait qu'un subictère discret et de la cyanose. Les urines étaient de coloration foncée et on trouvait des pigments et des sels biliaires. *Trois de ces dernières malades avaient des antécédents hépatiques ou digestifs, une était enceinte.*

Examens d'urine

Nous donnons ici le résultat des examens d'urine que nous avons pratiqués systématiquement chez un certain nombre de malades. Nous avons recherché : l'albumine, les pigments et les sels biliaires en faisant des examens successifs à sept jours d'intervalle.

Pour treize malades traitées au 1162 : trois fois il y avait de l'urobiline, une fois des pigments et sels biliaires.

Pour vingt-neuf malades traitées au 1399, huit fois on trouvait des pigments et sels biliaires, sept fois de l'urobiline.

Nous n'avons jamais trouvé d'albuminurie et les dosages d'urée sanguine que nous avons fait faire ont toujours donné des chiffres normaux.

Troubles sanguins

1° TROUBLES DE LA CRASE SANGUINE.

Nous avons observé sept fois des troubles de la crase sanguine (trois fois avec le 1162, quatre fois avec le 1399). Il s'agit de manifestations hémogéniques qui se sont traduites par des métrorragies, par l'apparition de lésions purpuriques plus ou moins marquées avec prolongation du temps de saignement et signe du lacet positif.

— Dans un cas il s'agissait d'une femme qui, en dehors de nos conseils, avait pris 3 gr. de 1162 par jour pendant trois semaines pendant qu'elle continuait à suivre un traitement par le sulfarsénobenzène. Les règles ont duré trois semaines, le temps de saignement était de 9 minutes, sa formule sanguine était normale avec 66 % de polynéutrophiles et 5 % d'éosinophiles.

— Dans un autre cas il s'agissait d'une femme ayant pris 3 gr. de 1162 pendant 14 jours et qui, le

onzième jour du traitement, a présenté une métrorragie qui s'est prolongée 10 jours. Elle avait d'autre part appliqué sur le dos et la poitrine un cataplasme de moutarde et on constatait l'existence d'un érythème purpurique ponctué (nombreuses pétéchies sur le dos, quelques éléments sur la poitrine). Le temps de saignement était de 7 minutes $1/2$, trois jours après cessation du traitement, le temps de saignement était à 5 minutes $1/2$, 8 jours après 3 minutes $1/2$.

— Chez les autres malades, on notait l'existence de métrorragie du type ménorragie et un temps de saignement entre 5 à 8 minutes.

Si dans le premier cas l'arsenic a pu jouer un rôle dans les phénomènes constatés, dans les autres cas, seule la médication sulfamidée ou sulfonée intervenait. Durel, Gournay et Le Balc'h ont par ailleurs constaté chez des tuberculeux des troubles identiques.

Nous avons recherché si ces troubles de la crase s'observaient avec une plus grande fréquence chez des malades présentant de la cyanose. Nous n'avons pu faire aucun rapprochement possible entre ces diverses manifestations.

Chez onze malades traitées, prises au hasard, dix fois le temps de saignement était absolument normal, une fois il était de six minutes.

Le signe du lacet était négatif.

Numération globulaire. Formule leucocytaire

Nous avons étudié la numération globulaire et la formule leucocytaire d'un certain nombre de malades.

On sait que des anémies graves et des cas d'agranulocytose ont été signalés dans les pays de langue anglaise et en France, MM. Touraine, Durel et Baudoin ont observé chez un homme traité par le 1162 et le sulfarsénobenzène un cas d'agranulocytose qui a d'ailleurs guéri.

Mlle Ratner a eu l'obligeance de pratiquer nos examens. Les recherches ont été faites vers le dixième jour de la thérapeutique et ont été répétées dans quelques cas.

NUMÉRATION GLOBULAIRE.

Avec le 1162 : 27 malades :

— 8 hyperleucocytoses (entre 10 et 20.000 globules blancs) ;

— 2 leucopénies (4.000 leucocytes avec 51 % et 61 % de polynéutrophiles) ;

— 5 anémies (chiffres inférieurs à 4.000.000 supérieurs à 3.000.000).

Avec le 1399 : 37 malades :

— 21 hyperleucocytoses ;

— Pas de leucopénie ;

— 11 anémies (chiffres inférieurs à 4.000.000 supérieurs à 3.000.000) ;

— 3 anémies (2.680.000, 2.400.000, 2.700.000).

Nous n'avons noté que deux leucopénies avec le 1162 avec une fois 51 % de polynéutrophiles, c'est-à-

dire une neutropénie à 2040, une fois 61 % de polynutrophiles, c'est-à-dire une neutropénie à 2440.

Nous n'avons pas refait de nouveaux examens mais ces deux malades suivies cliniquement n'ont présenté aucun trouble particulier.

— L'hyperleucocytose est un phénomène assez fréquent.

— Les anémies sont également fréquemment rencontrées et se voient plus souvent chez les malades traitées par le 1399 que par le 1162. Une réserve est cependant à faire dans leur interprétation.

Nous avons constaté qu'avant toute chimiothérapie il n'était pas rare de trouver des chiffres voisins de 3.000.000 chez les prostituées qui nous arrivaient à St-Lazare.

De toute façon, les anémies indiscutablement dues à la chimiothérapie se réparent très rapidement après suspension du traitement.

FORMULE LEUCOCYTAIRE.

La formule leucocytaire a montré quelques altérations :

1° *La polynucléose est fréquente et généralement en rapport avec l'hyperleucocytose ;*

2° L'éosinophilie a été rencontrée :

— avec le 1162 dans 6 cas sur 27 avec polynucléose dans 3 cas,

— avec le 1399 dans 10 cas sur 37 avec polynucléose normale ou diminuée dans 5 cas ;

3° Le pourcentage des polynucléaires dans la formule est rarement diminué. Un seul cas mérite d'être

retenu. Il a été observé avec le 1162. Au quinzième jour de traitement on trouvait 39 % de polynucléaires avec 8.000 globules blancs (c'est-à-dire neutropénie à 2.720). Huit jours après arrêt du traitement une nouvelle formule a donné 65 % de polynucléaires avec 7.000 leucocytes (c'est-à-dire 4.500).

M. Orr a étudié très soigneusement les modifications sanguines des femmes en traitement et n'a pas observé d'altérations notables.

M. Doukan a noté chez une malade traitée par le 1162 30 % de poly neutrophiles avec 5.000 leucocytes (c'est-à-dire une neutropénie à 1.500).

De ces recherches concernant les manifestations sanguines, il résulte *qu'il est exceptionnel d'observer des modifications profondes susceptibles d'entraîner des désordres graves*. Cependant, il paraît prudent de pratiquer une numérations globulaire et une formule leucocytaire vers le dixième jour du traitement et de toute façon de faire des examens lorsqu'après une première cure insuffisante on se décide, après quelques jours de repos, à reprendre le traitement.

Réserve alcaline

Certains auteurs enfin (Southworth et Hamilton) ont signalé des manifestations d'acidose avec baisse de la réserve alcaline chez les malades soumises au 1162 F. Les recherches qui ont été faites à St-Lazare, à ce sujet, n'ont pas permis de mettre en évidence de modifications sensibles. Jamais nous n'avons noté cliniquement de signes d'acidose et la mesure de la

réserve alcaline s'est montrée normale ou très légèrement abaissée.

Traitement des incidents

Nous nous sommes attaché enfin à rechercher les moyens de remédier aux accidents observés. A vrai dire, nous n'avons pas jusqu'alors trouvé de médications réellement efficaces. Nous avons étudié : les extraits hépatiques, la médication martiale, les alcalins (bicarbonate et citrate de soude). Ces médicaments ont été essayés contre la cyanose.

Nous avons donné les extraits hépatiques par voie buccale, le fer à la dose de 2 gr. par jour sous forme de protoxalate ou de sous-carbonate, le bicarbonate et le citrate de soude à la dose de 10 grammes par jour.

Bien que le fer nous ait donné quelques espérances, son pouvoir empêchant dans l'apparition de la cyanose ne s'est pas confirmé.

Le bicarbonate et le citrate de soude se sont montrés actifs dans les troubles digestifs contre les douleurs épigastriques et les nausées. Leur administration permet de poursuivre la thérapeutique en faisait disparaître ces troubles mais n'empêche pas l'apparition de la cyanose même lorsqu'on les emploie à doses élevées.

En conclusion, *les phénomènes secondaires imputables à la médication sulfamidée ou sulfonée ne sont jamais graves et ne gênent la thérapeutique que d'une manière exceptionnelle.* Ces incidents sont cependant

assez fréquents. Si l'on note le moindre de ceux-ci on les trouve dans 50 % des cas environ. Dans 15 % des cas, ils peuvent conduire à suspendre la thérapeutique.

Il nous paraît enfin qu'on a exagéré l'importance des incidents dus à la chimiothérapie. Ceux-ci sont de l'ordre de ceux que l'on rencontre avec la plupart des thérapeutiques actives usuelles et au prix de quelques précautions (repos des malades et surveillance thérapeutique) on peut en diminuer sensiblement la fréquence et la gravité.

COMMENTAIRES

Nous avons exposé sous forme de chiffres les résultats que nous avons obtenus dans le traitement de la blennorrhagie féminine mais si ces chiffres sont nécessaires, ils demandent cependant quelques commentaires.

Nous allons donc envisager dans ce chapitre la question dans son ensemble pour essayer d'en dégager l'essentiel.

Nous n'avons parlé dans cette étude que des corps 1162 F et 1399 F, ceux qui nous avaient paru, ainsi qu'à MM. Fernet et Durel, les plus actifs jusqu'à l'introduction récente du 693.

Chez la femme, les infections gonococciques tirent un égal bénéfice de ces deux produits. Cependant ce bénéfice ne peut être obtenu que si l'on atteint un certain seuil thérapeutique.

Les doses fortes, utilisées au début, ont donné d'assez nombreux incidents. Nous avons essayé de chercher la dose minima active et la posologie moyenne pour l'un comme pour l'autre produit, nous paraît la suivante : 3 gr. par jour pendant une semaine, 2 gr. par jour la semaine suivante. C'est une posologie satisfaisante et qui présente dans l'ensemble moins

d'inconvénients que la posologie plus forte. Certes, on note encore avec le 1162 de la céphalée, de l'asthénie, avec le 1399 de la cyanose, mais à ces doses ces troubles ne gênent guère la thérapeutique et entraînent rarement l'obligation de cesser le traitement.

Dans l'appréciation des résultats nous avons essayé d'être aussi sévère que possible. Nous parlons de 66 % de bons résultats dans les cervicites. Ces bons résultats ont été étiquetés tels, après examens cliniques répétés, après plusieurs prélèvements faits à la suite des règles ou des nitratages ; un certain nombre ont été confirmés plusieurs mois après arrêt de la thérapeutique.

Les éléments qui nous permettent d'apprécier les résultats dans les cervicites sont d'ordre divers :

Tout d'abord notre jugement porte sur 248 malades, ce qui égalise la possibilité des « série ».

Il nous est arrivé souvent que des malades soient envoyées dans le service pour syphilis en activité et cervicite. Sur les conseils de M. Fernet, ne voulant pas administrer conjointement Novar et sulfamidés, ces malades ont été traitées par les soins classiques. Ces malades ont constitué autant de témoins. Leur maladie a évolué comme évoluait antérieurement la blennorragie féminine et l'opposition avec l'histoire clinique des femmes traitées par la chimiothérapie antiblennorragique, a été flagrante.

Nous avons pu apprécier également les résultats de la thérapeutique en établissant la durée moyenne d'hospitalisation à St-Lazare, depuis l'utilisation des

corps qui nous intéressent par rapport à la moyenne antérieure. La durée d'hospitalisation a été en moyenne de 21 jours, alors qu'elle était d'environ 1 mois 1/2 il y a deux ou trois ans.

Nous avons revu 50 malades soumises au traitement depuis un temps variant de 2 à 6 mois. Il s'agissait de femmes venant consulter pour savoir si elles restaient indemnes d'affections contagieuses ou de malades hospitalisées, parce qu'elles présentaient à nouveau des symptômes suspects.

Trente de ces malades étaient restées saines cliniquement et bactériologiquement. Vingt d'entre elles avaient des signes d'endo-cervicite (généralement discrets), sept d'entre elles des gonocoques dans le col.

Il ne faudrait pas déduire, pensons-nous, que des résultats durables ne peuvent être obtenus que dans 3/5 des cas. Parmi les femmes revues malades, il se peut qu'il y ait eu des réinfections et d'autre part, une sécrétion muco-purulente dans un col ne permet pas de dire à coup sûr : blennorragie. Enfin, nos malades étaient presque toutes des prostituées, et de ce fait, suivies régulièrement par le Service de Salubrité de sorte que, nous n'avons pratiquement revu que celles dont la guérison avait été incomplète.

En interprétant nos résultats à la lumière de ce que nous connaissons de la blennorragie chez les prostituées, nous nous croyons en droit d'affirmer que les résultats obtenus dans les cervicites blennorragiques ont dépassé, et de très loin, tout ce que l'on pouvait obtenir par les méthodes habituelles de traitement.

Les annexites ont bénéficié nettement de la chimiothérapie lorsqu'il s'agissait de formes aiguës. Nous avons observé 6 cas avec fièvre élevée, douleurs abdominales intenses, masse annexielle uni ou bilatérale et nous notons 4 excellents résultats après quelques jours de traitement.

Les vulvo-vaginites de l'adulte, au début d'une blennorrhagie, sont aussi très bien influencées (5 cas traités = deux résultats excellents, deux bons résultats, 1 échec).

Dans les urétrites, les résultats n'ont été qu'assez bons (50 % de guérison dans les urétrites gonococciques, 60 % dans les urétrites à germes banaux et ceci seulement après plusieurs jours de traitement).

Enfin, dans les bartholinites, les résultats ont été inconstants. La bartholinite est une maladie capricieuse et le pourcentage des guérisons que nous avons obtenu ne paraît pas pouvoir être mis à l'actif de la chimiothérapie seule.

Les insuccès

Nous voyons que la chimiothérapie ne donne pas de bons résultats dans tous les cas. Les insuccès doivent être étudiés. Ils sont dus à plusieurs facteurs dont les principaux sont :

- la chimiorésistance,
- les conditions anatomo-pathologiques spéciales,
- l'intolérance.

A) La chimio-résistance

Comme pour toute chimiothérapie, la résistance au traitement pose un problème de pathologie générale difficile à résoudre. N'est-ce pas un mot qui couvre nos difficultés à expliquer que certains malades obéissent au traitement alors que d'autres qui paraissent égaux devant la maladie, résistent. Essayons cependant de voir quelle peut être la part du germe ou la part du terrain.

a) LA PART DU GERME.

Existe-t-il des races de gonocoques réfractaires à la chimiothérapie ?

Il nous semble difficile de se prononcer sur ce point actuellement. Aucune donnée expérimentale ne vient nous aider. Il paraît impossible d'individualiser une race spéciale de gonocoques. Peut-être s'agit-il d'une accoutumance du germe à l'action du corps utilisé, mais la chimiothérapie antigonococcique n'existe pas depuis assez longtemps, semble-t-il, pour que certains gonocoques aient pu acquérir vis-à-vis d'elle, une « immunité ». Les auteurs qui ont étudié l'acridinothérapie semblent cependant voir le problème sous cet angle lorsqu'ils préconisent les associations médicamenteuses (Jausion, Pecker).

En fait, nous ne savons rien. Le gonocoque paraît être résistant à la chimiothérapie lorsqu'il se trouve associé à d'autres germes pathogènes. C'est ainsi que les vulvo-vaginites aiguës où le gonocoque est facilement trouvé, réagissent bien mieux au traitement que les formes de blennorragie féminine où le germe est

difficilement reconnu dans une flore microbienne abondante et variée.

b) LA PART DU TERRAIN.

Le terrain peut intervenir de deux manières, soit en gênant l'action du médicament, soit en favorisant le développement du germe.

Le traitement chimiothérapique de la blennorrhagie utilise à l'heure actuelle des corps insolubles administrés par voie digestive.

Une assez grande partie du produit ingéré se retrouve dans les fèces et sans doute sans avoir circulé dans l'organisme. Il paraît donc évident que les conditions physiques ou chimiques du milieu digestif interviennent pour solubiliser et faire circuler dans l'organisme le produit actif. Ce milieu digestif est très variable d'un sujet à l'autre, peut-être est-ce la raison pour laquelle les sujets qui ont assimilé le produit réagissent au traitement, alors que les autres ne réagissent pas.

Cette étude devrait être précisée en suivant le taux de concentration dans le sang du produit actif chez tous les malades. Les quelques études faites à ce sujet, surtout en Amérique, semblent donner quelque valeur à l'hypothèse que nous formulons.

Une certaine partie des corps actifs se retrouve dans l'urine et ici encore le taux est variable selon les individus.

L'étude de l'élimination urinaire a été étudiée surtout chez l'homme.

Farrell, Lyman et Youman ont montré que le 1162

s'éliminait par les voies génitales de l'urètre postérieur.

N'y a-t-il pas chez la femme, élimination par les voies génitales, c'est également une question qui devrait être étudiée.

Le terrain intervient également dans d'autres conditions. Chez la femme enceinte, l'action du médicament (comme d'ailleurs des autres traitements) est médiocre. Il se peut que ceci soit sous la dépendance des phénomènes congestifs consécutifs à la grossesse, mais ces phénomènes congestifs peuvent se rencontrer, à un degré moindre, chez une femme non gravide. D'ailleurs ceux-ci ne sont peut-être pas seuls en jeu et il serait intéressant de savoir si les troubles du fonctionnement ovarien des femmes non gravides n'entraînent pas une certaine résistance à la chimiothérapie.

Pour terminer, signalons que pour certains auteurs (M. Milian), l'existence d'une infection telle que la syphilis pourrait jouer un rôle pour expliquer la résistance.

B) Conditions anatomo-pathologiques et physiologiques

Les conditions anatomo-pathologiques et physiologiques expliquent certainement pour une large part les succès.

a) CERVICITES. — Les meilleurs résultats sont obtenus dans l'endocervicite glandulaire purulente, chez la nullipare sur un col indemne de tout traumatisme ou de toute infection antérieure. Lorsque le col a

subi, lors des accouchements, des traumatismes importants, lorsqu'il a été le siège d'infections à streptocoque ou à colibacille, son anatomie et son histologie est modifiée et ceci intervient dans la résistance à la thérapeutique.

La muqueuse endocervicale peut être éversée (ectropion congénital ou acquis). L'épithélium s'infecte alors facilement, les glandes deviennent plus nombreuses en même temps qu'elles peuvent se kystiser, le chorion se sclérose. Le col a pu être déchiré, suivant des modalités différentes. La réparation de la déchirure entraîne une sclérose qui s'étend souvent loin, qui gêne la vascularisation de l'organe et modifie l'aspect des glandes. Toutes les infections (après avortement), les interventions thérapeutiques intempestives peuvent déterminer de profondes modifications anatomiques du col, de ses glandes, du tissu conjonctif et du système vasculaire. On se trouve ainsi dans des conditions bien différentes de celles de l'endocervicite purulente dont nous parlions plus haut.

Le développement du gonocoque peut être favorisé par ces dispositions anatomiques en même temps qu'elles peuvent s'opposer à la bonne intervention du médicament. Ainsi s'expliquent nombre d'insuccès dans les cervicites blennorragiques.

Nous voulons, à cette occasion, attirer l'attention sur les *faux insuccès* qui peuvent être mis sur le compte de la thérapeutique lorsque l'on traite un col déformé par des traumatismes ou des infections.

Un col éversé, déchiré, vu aussitôt après les règles (au moment où les glaires sont très abondantes) peut paraître cliniquement très malade et si la chimiothérapie a été utilisée et que l'on s'en tient au seul aspect clinique, on peut croire à un échec. En réalité, il ne s'agit pas à ce moment de lésions infectieuses en activité, mais de séquelles de lésions antérieures, cicatricielles, sur lesquelles la chimiothérapie n'a pas prise.

Nous croyons qu'il est très important de bien diviser, pour la question qui nous occupe, autant que pour toutes les questions de cervicite, ce qui appartient aux traumatismes et aux infections antérieures et ce qui appartient à l'infection gonococcique actuelle.

b) VULVO-VAGINITES. — Les conditions anatomo-pathologiques nous paraissent intervenir faiblement; peut-être que l'état physico-chimique du milieu vaginal est plus important.

c) ANNEXITES. — Comme pour les cervicites, il faut distinguer ce qui est actuel et ce qui est cicatriciel. La chimiothérapie n'agit guère, dans les annexites chroniques avec adhérence cicatricielle déviant les organes, comprimants les nerfs et modifiant la vascularisation. Elle ne peut, dans ces conditions, changer un état anatomique existant de longue date. C'est en particulier ce que l'on observe dans l'hydrosalpinx. Dans ce cas, la chimiothérapie ne peut qu'éviter les poussées infectieuses nouvelles. Elle est indiquée à titre préventif si l'on traite ces malades, soit chirurgicalement, soit par la diathermie.

d) URÉTRITES. — M. Durel a signalé le fait difficilement explicable, que les urétrites chez la femme réagissent moins bien au traitement que chez l'homme, bien que l'urètre de la femme présente beaucoup moins de repères à l'infection que celui de l'homme. Si l'on retient l'hypothèse de Farrell d'une élimination du médicament par les voies génitales, on voit que l'homme élimine plus de produit que la femme et si l'action de ce corps s'exerce par voie canaliculaire, ceci est une explication. Cette hypothèse a d'ailleurs été gratuite. Il faudrait savoir si l'élimination urinaire chez la femme est moins importante que chez l'homme et d'autre part retenir l'explication d'une action uniquement par voie canaliculaire. Des études sont en cours actuellement à St-Lazare sur la question.

Il est très important de distinguer, chez la femme, l'infection de l'urètre de l'infection des formations para-urétrales : à un examen superficiel le tout peut être confondu, or il s'agit du point de vue chimiothérapique de choses bien différentes. Lorsqu'il existe une skénite ou une infection d'un diverticule paraméatique, la chimiothérapie est de peu d'action. Il faut traiter l'écoulement ou détruire ce foyer localisé car il servira de relai à l'infection et il ne faudrait pas considérer comme un insuccès ce qui, à nos yeux, ne serait qu'une faute de thérapeutique.

e) BARTHOLINITES. — Bien que certains auteurs aient observé de bons résultats dans les bartholinites, notre impression est que la chimiothérapie n'agit

guère sur elles. Nous avons eu de bons résultats, mais d'une façon inconstante.

Nous avons assisté au développement de formes aiguës ou subaiguës au cours ou à la fin du traitement entrepris pour une autre localisation de la blennorrhagie. Peut-être ceci s'explique anatomiquement. Il s'agit de foyers très localisés, séparés des tissus environnants par une coque de tissu fibreux plus ou moins dense et mal vascularisé.

C) Les intolérances

Deux facteurs interviennent dans la pathogénie des incidents :

1° le produit,

2° La sensibilité personnelle du malade.

1° *Le produit utilisé est le facteur fixe.* — Il est évident que certains produits de cette série sont plus ou moins toxiques que d'autres et ceci chez tous les malades.

Il est difficile de comparer le 1162 et le 1399 car ils ne donnent pas les mêmes incidents. Le 1162 donne surtout de l'asthénie et de la céphalée, le 1399 de la cyanose. Ces incidents surviennent respectivement avec la même fréquence chez les malades traitées par l'un ou par l'autre de ces médicaments.

Nous pensons que la cyanose est un incident sans grande gravité. Si les produits possèdent en eux-mêmes une certaine toxicité, une même dose est parfois bien tolérée par certains malades, mal tolérée par

d'autres; c'est que le facteur particulier joue aussi son rôle.

2° *Le malade constitue le facteur personnel et variable.* — Les discussions entre l'intoxication et l'intolérance ne doivent pas être envisagées ici. Il existe, avec les corps que nous avons étudiés, des phénomènes qui sont généralement considérés comme de l'intoxication, c'est-à-dire des éruptions du type biotrope. Pour les autres il s'agit, si l'on peut dire, d'une « susceptibilité personnelle à l'intoxication »; des sujets présentent en effet des incidents qui paraissent bien être d'ordre toxique mais ils les présentent à des doses inférieures aux doses qui les détermineraient chez d'autres. Chez ces malades, il s'agit, semble-t-il, d'un abaissement du seuil de l'intoxication qui est dû à de nombreuses causes dont beaucoup nous échappent mais dont quelques-unes doivent être reconnues.

Dans quelques cas, nous avons noté des coïncidences qui méritent d'être retenues: c'est ainsi que nous avons noté plus souvent la cyanose chez les malades présentant des troubles circulatoires: livedo, acrocyanose, des troubles digestifs ou des incidents hépatiques, chez des malades ayant des antécédents digestifs et, en particulier, chez les alcooliques.

Le rôle de la fatigue nous paraît également important. Il est évident que les sujets qui continuent malgré le traitement à mener une vie fatigante le supportent moins bien.

La question de ces intolérances en suscite deux autres : celle des contre-indications et celle des correctifs.

Les principales contre-indications des deux corps que nous avons étudiés sont le mauvais état des viscères, en particulier du foie, les états anémiques ou hémogéniques; en outre, pour le 1399, les troubles circulatoires dont nous parlions plus haut.

Par ailleurs, les chimiothérapies ne doivent pas être associées : lorsque l'on aura à traiter des femmes atteintes de syphilis en même temps que de blennorragie, il faudra éviter l'arsenic. On pourra utiliser le bismuth en même temps que les organo-soufrés, mais sous surveillance leucocytaire (M. Fernet). Le traitement arsenical ne sera entrepris que 10 jours après la fin de la chimiothérapie sulfamidée. Chez les tuberculeux, on proscrira de même l'emploi des sels d'or pendant le traitement.

Pour faire mieux tolérer des doses plus fortes de 1162 ou de 1399, nous avons essayé d'administrer divers correctifs : bicarbonate ou citrate de soude, fer, extraits hépatiques.

Les alcalins avaient leur intérêt pour deux raisons :

On a prétendu que les intolérances dépendaient des variations de l'assimilation gastrique, les sujets hyperchlorhydriques assimilant mal le produit. On aurait pu ainsi, avec le bicarbonate de soude, équilibrer l'état gastrique devant le produit. A vrai dire, ceci n'a été guère démontré et ne nous a pas paru très exact.

En second lieu, les travaux de Halpern et Dubost

avaient montré que la cyanose s'observe plus difficilement chez les sujets en état d'alcalose. Chez l'animal, ceci est très net, chez l'homme la chose nous a paru moins évidente, mais il est très difficile de mettre pratiquement un sujet en état d'alcalose suffisante.

Le fer tire son intérêt du fait que nous croyons que la cyanose a son origine dans la méthémoglobine et l'on pouvait essayer d'augmenter la quantité d'hémoglobine disponible par la thérapeutique martiale. Ici encore nous n'avons pas obtenu de résultats bien remarquables.

Les extraits hépatiques étaient indiqués pour lutter contre une anémie éventuelle ou parer à une déficience hépatique.

On sait que la cyanose a été mise sur le compte de la sulfhémoglobine par transformation de la méthémoglobine sous l'influence d'un élément soufré. Après avoir pensé que cet élément était fourni par le sulfate de soude donné à certains malades, on a démontré qu'il venait en réalité de l' H^2S des fermentations; il faudra donc éviter la stase intestinale ainsi que l'excès de féculents ou d'œufs et veiller au bon transit digestif. En cas de constipation, on ne devra pas utiliser des purgatifs, mais simplement l'huile de paraffine.

Comment réduire le nombre des insuccès ? Il nous paraît très important de ne pas prescrire sans discernement la chimiothérapie à tous les malades. On diminuera nettement le pourcentage des insuccès et le

pourcentage des incidents en étudiant du point de vue général et local les malades avant le traitement.

Du point de vue général, on recherchera les contre-indications qui viennent d'être énumérées et l'on proportionnera la dose à l'état général du malade. On évitera ainsi la surprise d'une intolérance qui ferait interrompre brutalement un traitement en cours et qui constituerait donc en fin de compte, un insuccès de la méthode.

Localement il faut se rappeler que les petits foyers ne sont pas influencés par la chimiothérapie, que certaines lésions sont trop organisées pour elle (pyosalpinx, etc...), que ce que l'on appelle blennorragie féminine est un complexe où les lésions d'ordre cicatriciel, obstétrical, interviennent autant que les lésions purement gonococciques.

1° Avant d'administrer la chimiothérapie, on détruira les follicules ou les œufs de Naboth dans les cervicites glandulaires kystiques, on électro-coagulera superficiellement ou, dans certaines conditions, on pratiquera l'exérèse au rabot diathermique des cervicites ulcéro-bourgeonnantes trop importantes.

Les skénites, les diverticules de l'urètre seront également détruits par diathermo-coagulation. Ce n'est qu'après ces précautions que l'on pourra donner la chimiothérapie.

Dans le cas particulier des annexites, il ne faut pas attendre de résultats lorsqu'il existe un hydrosalpinx ou un pyosalpinx et la chimiothérapie doit être réservée aux poussées subaiguës ou aiguës de salpingite

qui se voient souvent au cours de l'évolution de la blennorrhagie féminine.

Il n'est pas rare, même chez des malades examinées soigneusement auparavant, qu'une diathermo-coagulation du col détermine une poussée de salpingite plus ou moins grave et il en est de graves. Nous donnons systématiquement la chimiothérapie à titre préventif chez de telles malades et depuis cette pratique nous n'avons observé aucun cas de salpingite réactionnelle après intervention sur le col.

2° La blennorrhagie féminine ne peut pas être traitée sans interventions locales. Nous venons d'en envisager un certain nombre, mais il en existe d'autres :

Les cervicites érosives bénéficieront du nitrage;

Les vulvo-vaginites des pansements vaginaux antiseptiques puis réducteurs;

Les bartholinites suppurées seront incisées;

Les bartholinites subaiguës seront désinfectées par des injections intraglandulaires antiseptiques;

Les annexites seront soumises au repos et à la glace. Dans les formes chroniques, on aura recours à la diathermie trans-abdominale en même temps qu'à la chimiothérapie.

Le traitement des urétrites plus difficiles à guérir chez la femme que chez l'homme, nécessitera dans quelques cas, des soins locaux.

3° Si les résultats escomptés avec un des dérivés que nous avons étudiés ne sont pas satisfaisants, on le remplacera par l'autre ou inversement mais, de

toute manière, il est important de ne jamais prolonger cette thérapeutique au delà de 15 jours. Nous pensons d'ailleurs que l'introduction nouvelle du 693 fournit une arme puissante dans le cas des insuccès, le produit nous paraissant encore plus actif mais, ici encore, il faut que le nombre de jours de traitement, en additionnant les cures faites par l'un ou par l'autre, ne dépasse pas les 15 jours. Si l'on veut faire des cures plus longues, il faut laisser entre les cures des intervalles de repos d'au moins sept jours. Dans certains échecs, peut-être aurait-on intérêt à recourir à des associations : acridine, vaccins, etc...

Du point de vue social

Il n'est pas besoin d'insister sur l'importance sociale de la découverte de l'action des produits que nous étudions dans la blennorrhagie féminine. Pour toute catégorie de malades, la question est importante, mais elle l'est surtout pour les prostituées.

Du point de vue de la prophylaxie générale, il est très précieux de faire disparaître le gonocoque des voies génitales des prostituées en une semaine alors que les anciens traitements ne permettaient d'obtenir que des résultats fragiles et au prix de soins prolongés.

Nous suivons actuellement une malade qui est traitée pour une syphilis très récente, chez laquelle on ne peut donc pas faire de chimiothérapie et qui, malgré les traitements locaux, conserve depuis près de trois mois des gonocoques dans ses voies génitales. Nous

ne voyons jamais de telles choses avec la chimiothérapie actuelle.

Du point de vue de la prostituée elle-même, il est important de faire remarquer que le traitement demande une hospitalisation à peu près trois fois moins longue qu'auparavant si bien que la crainte des longs séjours à St-Lazare disparaît et que les malades se soumettent beaucoup plus volontiers au traitement. Beaucoup d'entre elles demandent même à être hospitalisées à St-Lazare sachant qu'après quelques jours de traitement elles seront dans les conditions nécessaires pour une pratique sans angoisse des examens médicaux.

Du point de vue économique

La diminution des frais d'hospitalisation permet pour un même budget de soigner beaucoup plus de femmes et chaque traitement, compte tenu du prix des médicaments, est au moins moitié moins cher que les traitements antérieurement utilisés.

On a souvent souhaité que la blennorragie puisse être traitée dans les dispensaires antisyphilitiques, surtout dans notre territoire; cette maladie bénéficierait ainsi d'une organisation excellente et des résultats pourraient être acquis rapidement. Il y a longtemps que M. Jausion se fait le champion de cette idée. L'introduction des nouveaux antibactériens donne évidemment beaucoup d'espoir et il est possible que dans un avenir prochain, la chose pour l'homme puisse être réalisée.

En est-il de même pour la blennorragie féminine ? Pour la femme, le problème est beaucoup plus difficile, même si l'on trouve des produits encore plus actifs car les femmes viennent consulter avec une blennorragie presque toujours passée à l'état chronique, c'est-à-dire qui a créé de grosses lésions très organisées où il est difficile de concevoir qu'une chimiothérapie puisse être par elle-même seule active.

D'autre part nous avons déjà insisté à plusieurs reprises sur la complexité des lésions féminines où les causes d'origine obstétricale interviennent pour une large part. Il est impossible de traiter une blennorragie sans s'occuper des kystes du col, d'une vaste érosion cervicale et ceci nécessite des petites interventions qui ne peuvent être faites que dans un local spécialement aménagé avec tout un outillage gynécologique, ceci autant pour l'examen que pour le traitement.

On a pensé que les produits sulfamidés pourraient être donnés à titre préventif permettant une *véritable gono-prophylaxie*. Chez les prostituées ceci permettrait en effet de supprimer les porteuses de germes mais, à l'heure actuelle, avec les produits que nous avons, ceci nous paraît impossible. En effet, cette prophylaxie paraît difficilement compatible avec une surveillance médicale attentive et elle ne peut être efficace que si elle est prolongée. Nous craignons donc ou bien que les doses auxquelles on ferait appel soient trop faibles, ce qui n'écarterait d'ailleurs pas tout danger ou bien, si elles sont suffisantes, que leur

administration prolongée ne détermine des troubles graves.

Bien entendu tout ce qui précède ne compte que pour les médicaments que nous avons étudiés dans ce travail.

Nous ne savons pas ce que l'expérimentation permettra de découvrir. Déjà depuis quelques mois nous utilisons un autre dérivé sulfamidé : l' α (p. amino-phényl-sulfamido) pyridine (693) qui est chez l'homme beaucoup plus actif que les corps précédents, moins dangereux, qui chez la femme nous a donné également des résultats qui nous paraissent supérieurs et tout espoir est permis quant à l'avenir. Cependant, nous pensons que pour longtemps encore certaines des remarques qui ont pu être faites au cours de notre étude, garderont leur valeur.

CONCLUSIONS

I. — Le traitement de la blennorragie féminine nécessitait autrefois des soins locaux minutieux, prolongés et souvent peu efficaces. La chimiothérapie sulfamidée ou sulfonée (1162 F — 1399 F) employée, à la suite des travaux de P. Durel, seule ou surtout en *association avec le traitement local*, permet aujourd'hui d'obtenir des résultats très nets et qui paraissent durables.

II. — Toutes les formes de la blennorragie féminine bénéficient de cette thérapeutique :

Les formes aiguës (métrites purulentes, salpingites aiguës, vulvo-vaginites) sont très rapidement influencées. En quelques jours on assiste à la régression des troubles fonctionnels en même temps que les gonococques disparaissent et que l'état local s'améliore.

Les formes chroniques répondent également nettement au traitement, mais quelquefois plus lentement.

Dans les formes *très localisées* par contre, la chimiothérapie n'intervient qu'accessoirement : c'est un adjuvant précieux au traitement local resté obligatoire des bartholinites, skénites, cervicites glandulaires kystiques, annexites chroniques.

III. — Nos observations ont porté sur 248 malades, il s'agissait presque exclusivement de prostituées.

L'activité du 1162 et du 1399 nous paraissant égale, nous pouvons résumer ainsi l'ensemble des résultats obtenus :

a) *Dans les cervicites*, le pourcentage de réponses favorables à la thérapeutique s'exprime de la manière suivante :

- 68 % dans les cervicites gonococciques certaines,
- 62 % dans les cervicites à diplocoques suspects,
- 60 % dans les cervicites à germes banaux.

Ces chiffres s'obtiennent en ne retenant que les observations où la chimiothérapie semble avoir eu un rôle décisif.

b) *Dans les vulvo-vaginites de l'adulte* (5 cas), nous avons obtenu :

- 2 résultats excellents,
- 3 améliorations.

c) *Dans les annexites aiguës* (6 cas) :

- 4 résultats excellents,
- 2 résultats partiels.

Dans les annexites subaiguës (3 cas) :

- 3 améliorations.

Dans les annexites chroniques :

- résultats nuls.

d) *Dans les urétrites gonococciques* (21 cas) :

- 11 guérisons,
- 10 résultats nuls ou médiocres.

Dans les urétrites à germes banaux (19 cas) :

— 11 guérisons,

— 8 résultats nuls ou médiocres.

Les urétrites associées à une skénite n'ont guéri qu'après destruction de la glande infectée.

e) Dans les bartholinites subaiguës (33 cas) :

— 17 bons résultats,

— 16 résultats nuls ou médiocres.

Les bartholinites ont habituellement une évolution assez capricieuse et les « bons cas » auraient peut-être guéri sans intervention médicale.

Dans les bartholinites aiguës et chroniques : résultats nuls.

f) Chez la femme enceinte :

Affections gonococciques (11 cas) (cervicite associée ou non à une urétrite ou à une bartholinite) :

— 2 bons résultats,

— 9 résultats partiels ou nuls.

Affections non gonococciques (3 cas) :

— 1 bon résultat,

— 2 résultats, partiel et nul.

g) Sur les exo-cervicites :

a) Cervicites érythémateuses : améliorations constantes et rapides;

b) Cervicites érosives : action partielle et inconstante;

c) Cervicite ulcéro-bourgeonnante : action partielle ou nulle.

Les *gonoréactions* positives au début du traitement dans la majorité des cas, sont devenues négatives sous

l'influence de la chimiothérapie, parallèlement à l'amélioration clinique et à la disparition des gonocoques.

Les réactions négatives au début du traitement sont restées négatives.

Cinquante malades ont été revues, à des dates plus ou moins éloignées du traitement suivi (2 mois, 4 mois, 6 mois) : 30 restaient saines; 20 étaient malades, mais les troubles présentés étaient, en général, moins marqués que la première fois et on retrouvait rarement le gonocoque constaté la première fois. Il est certain que les femmes que nous avons revues sont revenues consulter parce qu'elles se sentaient ou avaient été reconnues malades : nous croyons que la plupart de celles qui ne revinrent pas étaient restées saines car il s'agissait de prostituées surveillées. Il nous a été impossible de savoir dans le milieu où nous opérons, s'il s'agissait de rechute ou de réinfection.

IV. — Après les hésitations inhérentes au début de l'expérimentation, nous avons adopté pour les corps 1162 F et 1399 F la posologie moyenne suivante : 3 grammes par jour pendant la première semaine et 2 grammes la semaine suivante. Cette posologie peut varier suivant l'acuité de l'affection, les possibilités de surveillance et la tolérance des malades. Lorsque le résultat escompté après ce traitement est incomplet, une cure de consolidation peut être entreprise après quelques jours de repos. On fera par prudence, avant de reprendre la thérapeutique, un examen hématologique.

V. — On n'observe jamais d'accidents, mais dans 50 % des cas des incidents, si l'on note soigneusement tous les troubles aussi minimes soient-ils.

Ces incidents (céphalée, troubles digestifs, etc...) sont quelquefois assez désagréables pour faire interrompre le traitement, c'est ce que nous avons fait dans :

— 10 % des cas pour le 1162,

— 20 % des cas pour le 1399.

Rappelons que le 1162 F donne surtout de la céphalée, de l'asthénie, des troubles digestifs, le 1399 donne surtout de la cyanose.

Avec ces deux corps, les altérations sanguines s'observent souvent, mais elles sont en général peu importantes.

Ces incidents peuvent être réduits au minimum lorsqu'on soumet les malades au repos, qu'on emploie la posologie indiquée.

Il importe toutefois d'imposer aux malades une surveillance clinique attentive.

VI. — Nous avons souligné l'intérêt médical de cette nouvelle chimiothérapie; l'intérêt social n'est pas moindre : elle a permis de réduire de plus de moitié la durée moyenne d'hospitalisation, elle permet d'envisager la lutte contre la blennorrhagie avec plus d'espoir car les résultats sont bien plus durables qu'avec les méthodes habituelles et obtenus bien plus facilement.

VII. — Les auteurs qui ont étudié cette chimiothé-

rapie dans la blennorrhagie féminine obtiennent des résultats semblables à ceux que nous avons observés à St-Lazare. Cependant ces résultats ne constituent qu'une étape, il y a à peine plus d'un an que cette chimiothérapie est utilisée et certainement des corps moins toxiques et peut-être encore plus actifs, seront étudiés.

Depuis quelques mois, avec MM. Fernet et Durel, nous employons l' α (p. amino-phényl-sulfamido) pyridine (693) qui nous paraît, à efficacité au moins égale, bien mieux toléré par l'organisme que le 1162 ou le 1399. Nous n'en avons pas parlé, nos recherches devant faire l'objet d'un travail ultérieur.

Vu :

LE DOYEN :
TIFFENEAU.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :
GOUGEROT.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

SÉANCE SPÉCIALE CONSACRÉE AU TRAITEMENT DE LA BLENNORRAGIE PAR LES MÉDICATIONS SULFAMIDÉES (*Soc. Fr. Derm. et Syphil.*, filiale de Lyon, 18 février 1938) :

NICOLAS et ROUSSET. — A propos du traitement de la blennorragie par la sulfamide.

FAVRE, MICHEL et CHANIAL. — Traitement de la blennorragie par le paraaminophényl sulfamide. Statistique de la clinique dermato-vénéréologique universitaire.

GATÉ et CUILLERET. — A propos du traitement de la blennorragie par le paraaminophénylesulfamide et ses dérivés. Résultats obtenus dans le service de dermatologie de l'Antiquaille de septembre 1937 à février 1938.

A. JAMBON, LACASSAGNE et BOUGET. — Deux mois de traitement chimiothérapique de la blennorragie au dispensaire du Bureau d'Hygiène de Lyon.

LAURENT. — Chimiothérapie des infections gonococciques.

Ont pris part à la séance : MM. Merz et Colas, Colas, Juvin et Karaminova, Dugois, Durand, Cohen, Thiers et M. Jeune, Pillon, Lacassagne et Mme Massia, Lebeuf, Michel, Morel.

ARCHER et DISCOMBE. — Sulfhémoglobininémie, ses causes et sa prévention. (*Lancet*, 21 août 1937, p. 432-435).

- BROWN K. — Medical Society for the study of vénereal diseases, 29 octobre 1937. (*The British Med.*, JI. 20 nov. 1937, p. 1039).
- BUSCHKE et LOWENSTEIN. — *Deut. Med. Woch.*, 1928, p. 53.
- BUTTLE, GRAY et STEPHENSON. — Protection of mice against streptococcal and other infections by p. aminobenzènesulphonamide and related substances. (*Lancet*, 6 juin 1936, p. 1286-1290).
- CLARA P. et LEBEUF. — Les injections intraveineuses de chlorhydrate de diamino-méthyl-acridine dans le traitement de la blennorrhagie et de ses complications. Succès, échecs, avantages, inconvénients. (*Annales des Mal. Vénériennes*, octobre 1926).
- COLEBROOK et PURDIE. — Treatment of puerperal fever by sulphanilamide. (*Lancet*, n° 5961, 27 nov. 1937, p. 1237 et n° 5962, 4 décembre 1937, p. 1291-1293).
- DEES et COLSTON. — Emploi des sulfamides dans le traitement des affections gonococciques. (*J. A. M. A.*, 29 mai 1937).
- DISCOMBE. — Sulphoemoglobinoemia following sulphanilamide treatment. (*Lancet*, mars 1937).
- SANTE DIASO. — Clinical observations of the treatment of acute adnexitis with calciumtherapy. (*Medical Journal and Record*, 15 février 1933).
- DOMAGK G. — Contribution à l'étude des affections bactériennes. (*Deutsche Med. Woch.*, n° 7, 7 février 1935).
- DOUKAN G. — Résultats et accidents de 55 traitements par les dérivés organo-soufrés. (*Soc. Fr. de Derm. et Syph.*, 10 février 1938).
- DUHOT. — *Revue Belge d'Urologie et de Dermatologie*, n° 3, novembre 1912.

DUREL P. — Recherches sur la chimiothérapie de la gonococcie à l'aide de divers médicaments antibactériens récente. (*Bull. Soc. Derm. et Syph.*, 4 nov. 1937).

— Action dans la blennorragie du 1162 F.. (*Presse Médicale*, 5 janvier 1938).

— Sur une nouvelle chimiothérapie de la gonococcie. (*La Prophylaxie Antivénérienne*, mars 1938).

— Essai de traitement de la blennorragie sans soins locaux par un nouvel agent chimiothérapique l' α (p. amino-phényl-sulfamido) pyridine (693). (*Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph.*, n° 6, juin 1938, p. 960-966).

— Action de l'amino-phényl-sulfamide dans la blennorragie. (*Annales des Maladies Vénériennes*, n° 8, août 1937).

FAVRE, GATÉ, JAMBON et LACASSAGNE. — *Conférence de Chimiothérapie de la Blennorragie*, Paris, mars 1938.

FERNET et DUREL. — Recherches sur la chimiothérapie de la blennorragie féminine. (*Soc. Belge de Dermatologie*, 14 nov. 1937).

FERNET, DUREL et PELLERAT. — Traitement de la blennorragie chez la femme par la chimiothérapie interne. (*Conférence de Chimiothérapie de la Blennorragie*, Paris, mars 1938).

GALLIOT A. — Les produits sulfamidés dans le traitement de la blennorragie. (*Soc. Méd. des Praticiens*, janvier 1938).

GATÉ, CUILLERET et P. BONDET. — A propos du traitement de la blennorragie par l'amino-phényl-sulfamide. (*Soc. Fr. de Derm. et Syph.*, filiale de Lyon, décembre 1937).

- GIRARD R., DUREL et GALLIX. — Action du p. aminophénylesulfamide donné par voie exclusivement buccale dans la blennorragie masculine et féminine. (*Bulletin Médical*, 2 octobre 1937).
- GLEYS. — Action sur le sang des dérivés de l'aniline. (*Académie de Médecine*, 23 novembre 1937).
- HALPERN et DUBOST. — Relation entre l'équilibre acido-basique du sang et la formation de méthémoglobine. (*La Médecine*, septembre 1938, p. 729).
- HAUPT Walter. — Traitement de la gonococcie de la femme par injections intraveineuses de Trypaflavine. (*Zbl. für Gyn.*, 27 août 1921, p. 1225).
- HERROLD R. D. — Treatment of gonorrhea and other infections in the urinary tract with sulfanilamide. (*Urologic and Cut. review*, juillet 1937).
- A. E. W. Mc IASCHLAN. — Valeur des sels de calcium dans le traitement de l'épididymite aiguë et des autres complications de la blennorragie. (*The British Journal of Venereal Diseases*, vol. XII, n° 2, avril 1936).
- JAUSION H. — Essai de traitement de la blennorragie par les injections intramusculaires et intraveineuses d'un dérivé soluble de la benzyl-amino-phényl-sulfamide. (*Soc. Fr. de Derm. et Syph.*, 4 novembre 1937).
- *Conférence de Chimiothérapie de la Blennorragie*, Paris, mars 1938.
- H. JAUSION, GIRARD, PECKER et KOUCHNER. — La polychimiothérapie dans les états gonococciques. (*Gazette Médicale de France*, 1^{er} déc. 1937).
- JORAND A. — Traitement des complications locales et générales de la blennorragie par les injections intraveineuses de sels arsénicaux. (*Thèse Paris*, 1920).

- Mme K.-A. KARYCHEWA. — La thérapie de la blennorragie féminine par les injections intraveineuses de Trypaflavine. (*Ann. des Maladies Vénériennes*, n° 3, mars 1932, p. 206).
- LÉVY-BING et DUROEUX. — Traitement des salpingites aiguës d'origine blennorragique par les injections intraveineuses de sels d'arsenic. (*Annales des Mal. Vén.*, septembre 1920).
- LEVADITI et VAISMAN. — La toxi-infection gonococcique expérimentale et son traitement chimiothérapique. (*Presse Médicale*, 29 sept. 1937).
- LONG et BLISS. — Para-amino-benzène-sulphonamide and its derivatives. (*J. A. M. A.*, 2 janvier 1937).
- MARTIN et DELAUNAY. — Incidents et accidents de la thérapeutique par les dérivés organiques du soufre (1162 F. 1399 F., etc.). (*Ann. Medico-chirurg.*, 15 mars 1938).
- MARSHALL, EMERSON et CUTTING. — Para-amino-benzène-sulfamide, absorption, élimination. (*J. A. M. A.*, 20 mars 1937).
- MARSHALL et WALZL. — Cyanose due au sulfanilamide. (*Bull. Johns Hopkins Hospital*, août 1937).
- MILIAN. — *Rapp. Conférence de Chimiothérapie de la Blennorragie de Paris*, mars 1938.
- MODRZEJAWSKI. — Traitement de l'infection gonococcique de la femme par la Gonacrine. (*Gynécologie et Obstétrique*, n° 6, juin 1930).
- MOURADIAN. — Les arsénobenzènes dans le traitement des salpingo-ovarites et des orchites aiguës et chroniques. (*Annales des Mal. Vén.*, novembre 1921).
- NITTI, BOVET et HAMON. — Le sort des aminophénylsulfones dans l'organisme et leur activité antimicrobienne. (*Soc. Biol.*, 7 mai 1938).

- ORR. — Sulfanilamide in the treatment of gonorrhea. (*The Can. Med. Ass.*, *Jl.*, vol. XXXVII, n° 4, octobre 1937).
- PATON et EATON. — Sulphoemoglobinoemia and methemoglobinoemia following administration of para-amino-sulfonamide. (*Lancet*, 15 mai 1937).
- PECKER M. — *Rapp. Congrès de Gynécologie de Nice*, 1938.
- PINCShON. — Traitement de la gonorrhée de la femme par injections intraveineuses de Trypaflavine. (*Zbl. für Gyn.*, n° 24, 17 juillet 1922).
- F. W. PIZZI et M. D. ORANGE. — Calcium in the treatment of acute gonorrheal adnexitis. (*The Medical Times and Long Island Medical*, *Jl.*, novembre 1934).
- PROOM. — The therapeutic action of p. aminobenzène sulphonamide in meningococcal infection of mice. (*Lancet*, 2 janvier 1937).
- RAVINA. — Incidents et accidents du paraaminophénylsulfamide. (*Presse Médicale*, 2 mars 1938).
- REINE et OBERMAYER. — Traitement de la blennorragie par la Trypaflavine. (*Dermatologisch Woch.*, n° 35, p. 1197 ; *Journal Belge d'Urologie*, n° 4, août 1929, p. 346).
- REUTER. — The use of sulfanilamide in the treatment of gonorrhea. (*Medical Annals of the district of Columbia*, mai 1937, n° 5).
- M. SADAT. — Inflammation du col de l'utérus. (*Revue de la Fac. Méd. de Damas*, juin 1937).
- SOUTHWORTH et HAMILTON. — Proceedings of the society for experimental researches. (*Biol. and Medicine*, février 1937).
- SYLVESTER. — Le traitement de la blennorragie par la Trypaflavine. (*Dermat. Woch.*, n° 23, 9 juin 1928, p. 764).

TANT. — *Bruxelles Médical*, 3 octobre 1937.

J. TORTAT. — Essai de traitement des infections pelviennes chez la femme par la chrysothérapie. (*Gazette Médicale de France*, 15 mars 1937).

TOURAINE, DUREL et BAUDOUIN. — *Bull. de la Soc. de Derm. et de Syph.*, n° 8, 1937.

M.-J. TREFOUEL, F. NITTI et D. BOVET. — Activité du para-amino-phényl-sulfamide sur les infections streptococciques expérimentales de la souris et du lapin. (*Soc. de Biologie*, 23 nov. 1935).

S. WOLFRAM. — Nouvelles thérapeutiques dans le traitement de la blennorragie de la femme. (*Wiener Med. Woch.*, n° 42, 17 octobre 1936, p. 1160-1164).

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	11
GÉNÉRALITÉS.	13
Nature chimique des corps étudiés.....	13
Pharmacologie.	14
Posologie.	15
HISTORIQUE.	19
Composés arsénicaux.	19
Composés d'acridine.	21
Dérivés organo-soufrés.	24
RÉSULTATS.	27
Cervicites.	27
Cervicites blennorragiques.	28
Malades traitées par le corps 1162 F.....	30
Malades traitées par le 1399 F.....	32
Cervicites de bactériologie douteuse.....	34
Malades traitées par le 1162 F.....	34
Malades traitées par le 1399.....	36
Cervicites à germes banaux.....	38
Malades traitées par le 1162 F.....	38
Malades traitées par le 1399 F.....	39
Vulvo-vaginites.	41
Annexites.....	42
Annexites aiguës.	43
Annexites subaiguës.	44
Annexites chroniques.	45

Urétrites.	45
Bartholinites.	47
ACTION DE LA CHIMIOTHÉRAPIE SUR LES EXOCERVICITES.	50
Exocervicites.	50
BLENNORRAGIE DE LA FEMME ENCEINTE.	55
Affections gonococciques.	56
Affections à germes banaux.	57
ETUDE SÉROLOGIQUE.	60
Renseignements fournis par la gonoréaction avant tout traitement.	61
Evolution des gonoréactions originellement positives.	62
Evolution des gonoréactions originellement douteuses ou négatives.	68
REPRISES DE L'INFECTION.	73
Malades antérieurement traitées pour :	
Cervicite gonococcique.	73
Cervicites de bactériologie douteuse.	74
Cervicites à germes banaux.	75
DURÉE D'HOSPITALISATION.	77
INCIDENTS.	79
Exanthèmes.	81
Troubles divers.	82
Troubles digestifs.	82
Cyanose.	83
Subictère. Ictère.	85
Examens d'urine.	86
Troubles sanguins.	87
Réserve alcaline.	91
Traitement des incidents.	92

COMMENTAIRES.	94
Les insuccès.	97
— la chimio-résistance.	98
— Conditions anatomo-pathologiques et phy- siologiques.	100
— les intolérances.	104
Du point de vue social.	110
Du point de vue économique.	111
CONCLUSIONS.	115
BIBLIOGRAPHIE.	121



IMPRIMERIE SPECIALE
DE LA LIBRAIRIE
LOUIS ARNETTE

